

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Express Mail: EL 3079384 US

Mailed: June 26, 2001

世界知的所有権機関  
国際事務局

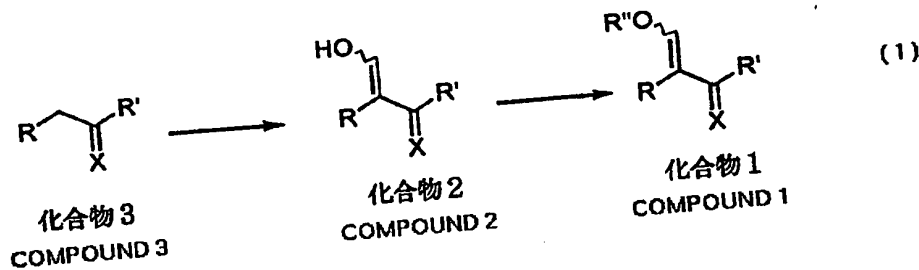
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07C 45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734, C07D 239/52, 311/76, C07F 7/18, C07B 41/06, 41/04, 37/00		A1	(11) 国際公開番号 WO00/40537
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 (30) 優先権データ 特願平10/377353 特願平11/13759 特願平11/14319 特願平11/66656 特願平11/298257 特願平11/348302 特願平11/348564 特願平11/348752		PCT/JP99/07397 1999年12月28日(28.12.99) 1998年12月29日(29.12.98) 1999年1月22日(22.01.99) 1999年1月22日(22.01.99) 1999年3月12日(12.03.99) 1999年10月20日(20.10.99) 1999年12月8日(08.12.99) 1999年12月8日(08.12.99) 1999年12月8日(08.12.99)	(43) 国際公開日 2000年7月13日(13.07.00)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本曹達株式会社(NIPPON SODA CO., LTD.)[JP/JP] 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)		(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 宮澤靖之(MIYAZAWA, Yasuyuki)[JP/JP] 寒河江隆浩(SAGAE, Takahiro)[JP/JP] 石井 裕(ISHII, Hiroshi)[JP/JP] 矢崎宏之(YAZAKI, Hiroyuki)[JP/JP] 舟洞 誠(FUNABORA, Makoto)[JP/JP] 高瀬 満(TAKASE, Mitsuru)[JP/JP] 飯吉幸之(IIYOSHI, Yoshiyuki)[JP/JP] 山崎 悟(YAMAZAKI, Satoru)[JP/JP] 川原典明(KAWAHARA, Noriaki)[JP/JP] 〒949-2392 新潟県中頸城郡中郷村大字藤沢950 日本曹達株式会社 二本木工場内 Niigata, (JP) (74) 代理人 東海裕作, 外(TOKAI, Yusaku et al.) 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE) 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: PROCESSES FOR PRODUCING ACRYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 アクリル酸誘導体の製造方法



## (57) Abstract

Processes for producing a compound (1) represented by formula (1), which includes an acrylic acid derivative and is useful as an agricultural chemical or medicine. One of the processes comprises the step of formylating a compound (3) (step (1)) and the step of converting the OH of the resultant compound (2) into OR'' (step (2)). The step (1) comprises reacting a formic or orthoformic ester in the presence of a Lewis acid and a base. The step (2) comprises [1] reacting the compound (2) with R'' OH or with R'' OH and CH(OR''), under acidic conditions or [2] using a phase-transfer catalyst in a two-phase system and regulating the base and the concentration thereof to stereoselectively synthesize the target compound. In another process, the compound (1) is efficiently produced without isolating the compound (2). In still another process, the compound (1) is directly produced without via the compound (2).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07397

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734, C07D239/52, 311/76, C07F7/18, C07B41/06, 41/04, 37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734, C07D239/52, 311/76, C07F7/18, C07B41/06, 41/04, 37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 95/25729, A1 (ZENECA LIMITED), 28 September, 1995 (28.09.95), especially, Claims, page 5, lines 7 to 30	10, 11
A	& EP, 751941, A1 & BR, 9507168, A & US, 5663370, A & HU, 74712, T & JP, 9-511502, A & KR, 97701711, A & DE, 69504819, A1 & ES, 2122562, T3 & IL, 113002, A	1-3, 27, 28
X	EP, 278595, A2 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC), 17 August, 1988 (17.08.88), especially, page 35, line 44 to page 37, the last line	1, 3
A	& GB, 2201152, A & AU, 8810660, B & JP, 63-216848, A & BR, 8800503, A & HU, 46510, T & CN, 1030749, A & US, 5021581, A & DE, 3875748, A1 & IL, 98741, A & ES, 2052696, T3 & KR, 9613832, A	2, 4-34
PX	WO, 99/44969, A1 (NIPPON SODA CO., LTD.), 10 September, 1999 (10.09.99), especially, examples 1, 2 (Family: none)	5
PA		6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
22 March, 2000 (22.03.00)

Date of mailing of the international search report  
04 April, 2000 (04.04.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07397

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 50-84501, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 July, 1975 (08.07.75) (Family: none)	25, 26
A	EP, 754672, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 22 January, 1997 (22.01.97) & WO, 95/27693, A1 & AU, 9521473, B & JP, 7-526236, A & BR, 9507106, A & KR, 97702235, A & US, 5948819, A	1-34

## PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

研究・技術本部  
00.3.30  
特許契約部TOKAI, Yusaku  
Nippon Soda Co., Ltd.  
2-1, Ohtemachi 2-chome  
Chiyoda-ku, Tokyo 100-8165  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 22 March 2000 (22.03.00)	
Applicant's or agent's file reference CASE576	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP99/07397	International filing date (day/month/year) 28 December 1999 (28.12.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 29 December 1998 (29.12.98)
Applicant NIPPON SODA CO., LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
29 Dec 1998 (29.12.98)	10/377353	JP	18 Febr 2000 (18.02.00)
22 Janu 1999 (22.01.99)	11/13759	JP	18 Febr 2000 (18.02.00)
22 Janu 1999 (22.01.99)	11/14319	JP	18 Febr 2000 (18.02.00)
12 Marc 1999 (12.03.99)	11/66656	JP	18 Febr 2000 (18.02.00)
20 Octo 1999 (20.10.99)	11/298257	JP	29 Febr 2000 (29.02.00)
08 Dec 1999 (08.12.99)	11/348302	JP	18 Febr 2000 (18.02.00)
08 Dec 1999 (08.12.99)	11/348564	JP	29 Febr 2000 (29.02.00)
08 Dec 1999 (08.12.99)	11/348752	JP	29 Febr 2000 (29.02.00)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Juan Cruz
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CASE 576	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/07397	International filing date (day/month/year) 28 December 1999 (28.12.99)	Priority date (day/month/year) 29 December 1998 (29.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734, C07D 239/52, 311/76, C07F 7/18, C07B 41/06, 41/04, 37/00		
Applicant NIPPON SODA CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 15 June 2000 (15.06.00)	Date of completion of this report 27 November 2000 (27.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/07397

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/07397

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	2,4-9,12-34	YES
	Claims	1,3,10,11	NO
Inventive step (IS)	Claims	2,4-9,12-34	YES
	Claims	1,3,10,11	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1: WO, 95/2579, A1 (Zenica Ltd.) 28 September 1995 (28.09.95) Claims; p. 5, lines 7-30

Document 2: EP, 278595, A 2 (Imperial Chemical Industries, PLC) 17 August 1988 (17.08.88) Page 35, line 44 to page 37, last line

Documents 1 and 2 are cited in the international search report.

Based on the description of document 1 the inventions set forth in Claims 10 and 11 do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step.

Document 1 describes a process for manufacturing the compound of Formula (I) in which R is a methyl group by reacting the compound of Formula (I) in which R is a hydrogen atom with methanol in the presence of an acid, and it states that an orthoformic ester can be used in this reaction. The compound of Formula (I) described in document 1 corresponds to the compound of General Formula (II) or (IV) set forth in Claims 10 and 11 of this application when R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are bonded together to form a ring, and therefore the inventions set forth in Claims 10 and 11 do not appear to be novel.

In addition, it is conventional practice for persons skilled in the art to change substituents and the like, and therefore the inventions set forth in Claims 10 and 11 do not appear to involve an inventive step.

Based on the description in document 2 the inventions set forth in Claims 1 and 3 do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step.

Document 2 states that the compound represented by Formula (II) in which group R<sub>5</sub> is a hydrogen atom is obtained by treating the phenylacetate derivative represented by Formula (III) with methyl formate in the presence of a base, and at that time adding acid. Because the compound of Formula (III) described in document 2 corresponds to the compound of General Formula (II) set forth in Claims 1 and 3 respectively, the inventions set forth in Claims 1 and 3 do not appear to be novel.

In addition, it is conventional practice for persons skilled in the art to change substituents and the like, and therefore the inventions set forth in Claims 1 3 do not appear to involve an inventive step.

The inventions set forth in Claims 2, 4-9, and 12-34 appear to be novel and appear to involve an inventive step with respect to documents 1 and 2. Documents 1 and 2 do not describe conducting the reaction in the presence of a tertiary amine and using the specified compound set forth in these claims (for example methyl 2-[(2 isopropoxy-6-trifluoromethyl pyrimidin-4-yl) oxymethyl] phenylacetate) as a starting material for the reaction, and persons skilled in the art cannot easily conceive of this matter.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/07397

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO,99/44969,A1 (NIPPON SODA CO., LTD.) [E,X]	10 September 1999 (10.09.1999)	04 March 1999 (04.03.1999)	06 March 1998 (06.03.1998)

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 18 August 2000 (18.08.00)	
<b>International application No.</b> PCT/JP99/07397	<b>Applicant's or agent's file reference</b> CASE576
<b>International filing date (day/month/year)</b> 28 December 1999 (28.12.99)	<b>Priority date (day/month/year)</b> 29 December 1998 (29.12.98)
<b>Applicant</b> MIYAZAWA, Yasuyuki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

15 June 2000 (15.06.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:
2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<b>The International Bureau of WIPO</b> 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	<b>Authorized officer</b> Antonia Muller Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

E P

U S

P C T

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 CASE 576	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/07397	国際出願日 (日.月.年) 28.12.99	優先日 (日.月.年) 29.12.98
出願人 (氏名又は名称) 日本曹達株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734,  
C07D239/52, 311/76, C07F7/18, C07B41/06, 41/04, 37/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734,  
C07D239/52, 311/76, C07F7/18, C07B41/06, 41/04, 37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 95/25729, A1 (ZENECA LIMITED), 28. Sept. 1995 (28. 09. 95) 特に、Claims, p. 5, 第7-30行	10, 11
A	& EP, 751941, A1 & BR, 9507168, A & US, 5663370, A & HU, 74712, T & JP, 9-511502, A & KR, 97701711, A & DE, 69504819, A1 & ES, 2122562, T3 & IL, 113002, A	1-3, 27, 28
X	EP, 278595, A2 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC), 17. Aug. 1988 (17. 08. 88) 特に、p. 35, 第44行-p. 37, 末行	1, 3
A	& GB, 2201152, A & AU, 8810660, B & JP, 63-216848, A & BR, 8800503, A & HU, 46510, T & CN, 1030749, A & US, 5021581, A & DE, 3875748, A1 & IL, 98741, A & ES, 2052696, T3 & KR, 9613832, A	2, 4-34

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22. 03. 00

国際調査報告の発送日

04.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

西川 和子

4H

7419

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PA	WO, 99/44969, A1 (NIPPON SODA CO., LTD.), 10. 9月. 1999 (10. 09. 99) 特に、実施例 1, 実施例 2 (ファミリーなし)	5 6
A	JP, 50-84501, A (大塚製薬株式会社), 8. 7月. 1975 (08. 07. 75) (ファミリーなし)	25, 26
A	EP, 754672, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 22. 1月. 1997 (22. 01. 97) & WO, 95/27693, A1 & AU, 9521473, B & JP, 7-526236, A & BR, 950710 6, A & KR, 97702235, A & US, 5948819, A	1-34

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



47  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference <b>CASE 576</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. <b>PCT/JP99/07397</b>	International filing date (day/month/year) <b>28 December 1999 (28.12.99)</b>	Priority date (day/month/year) <b>29 December 1998 (29.12.98)</b>
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734, C07D 239/52, 311/76, C07F 7/18, C07B 41/06, 41/04, 37/00		
Applicant <b>NIPPON SODA CO., LTD.</b>		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand <b>15 June 2000 (15.06.00)</b>	Date of completion of this report <b>27 November 2000 (27.11.2000)</b>
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/07397

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.  
These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/07397

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	2,4-9,12-34	YES
	Claims	1,3,10,11	NO
Inventive step (IS)	Claims	2,4-9,12-34	YES
	Claims	1,3,10,11	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-34	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Document 1: WO, 95/2579, A1 (Zenica Ltd.) 28 September 1995 (28.09.95) Claims; p. 5, lines 7-30

Document 2: EP, 278595, A 2 (Imperial Chemical Industries, PLC) 17 August 1988 (17.08.88) Page 35, line 44 to page 37, last line

Documents 1 and 2 are cited in the international search report.

Based on the description of document 1 the inventions set forth in Claims 10 and 11 do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step.

Document 1 describes a process for manufacturing the compound of Formula (I) in which R is a methyl group by reacting the compound of Formula (I) in which R is a hydrogen atom with methanol in the presence of an acid, and it states that an orthoformic ester can be used in this reaction. The compound of Formula (I) described in document 1 corresponds to the compound of General Formula (II) or (IV) set forth in Claims 10 and 11 of this application when R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are bonded together to form a ring, and therefore the inventions set forth in Claims 10 and 11 do not appear to be novel.

In addition, it is conventional practice for persons skilled in the art to change substituents and the like, and therefore the inventions set forth in Claims 10 and 11 do not appear to involve an inventive step.

Based on the description in document 2 the inventions set forth in Claims 1 and 3 do not appear to be novel and do not appear to involve an inventive step.

Document 2 states that the compound represented by Formula (II) in which group R<sub>5</sub> is a hydrogen atom is obtained by treating the phenylacetate derivative represented by Formula (III) with methyl formate in the presence of a base, and at that time adding acid. Because the compound of Formula (III) described in document 2 corresponds to the compound of General Formula (II) set forth in Claims 1 and 3 respectively, the inventions set forth in Claims 1 and 3 do not appear to be novel.

In addition, it is conventional practice for persons skilled in the art to change substituents and the like, and therefore the inventions set forth in Claims 1 3 do not appear to involve an inventive step.

The inventions set forth in Claims 2, 4-9, and 12-34 appear to be novel and appear to involve an inventive step with respect to documents 1 and 2. Documents 1 and 2 do not describe conducting the reaction in the presence of a tertiary amine and using the specified compound set forth in these claims (for example methyl 2-[(2 isopropoxy-6-trifluoromethyl pyrimidin-4-yl) oxymethyl] phenylacetate) as a starting material for the reaction, and persons skilled in the art cannot easily conceive of this matter.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/07397

## VI. Certain documents cited

### 1. Certain published documents (Rule 70.10)

<u>Application No. Patent No.</u>	<u>Publication date (day/month/year)</u>	<u>Filing date (day/month/year)</u>	<u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u>
WO,99/44969,A1 (NIPPON SODA CO., LTD.) [E,X]	10 September 1999 (10.09.1999)	04 March 1999 (04.03.1999)	06 March 1998 (06.03.1998)

### 2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

<u>Kind of non-written disclosure</u>	<u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u>	<u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u>

---

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 1999年12月28日 (28.12.1999) 火曜日 13時12分13秒

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号.	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.90 (updated 15.10.1999)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	CASE576
I	発明の名称	アクリル酸誘導体の製造方法
II	出願人	出願人である (applicant only)
II-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-2	右の指定国についての出願人である。	日本曹達株式会社 NIPPON SODA CO., LTD. 100-8165 日本国 東京都千代田区大手町 2丁目2番1号
II-4ja	名称	
II-4en	Name	
II-5ja	あて名:	
II-5en	Address:	2-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8165 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
II-8	電話番号	03-3279-6901
II-9	ファクシミリ番号	03-3279-6502
II-10	電子メール	pat@nippon-soda.co.jp

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

CASE576

原本（出願用） - 印刷日時 1999年12月28日 (28.12.1999) 火曜日 13時12分13秒

III-1 III-1-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-1-4ja III-1-4en III-1-5ja	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	宮澤 靖之 MIYAZAWA, Yasuyuki 949-2392 日本国 新潟県 中頸城郡中郷村大字藤沢 950 日本曹達株式会社 二本木工場内
III-1-5en	Address:	c/o Nihongi Plant, Nippon Soda Co., Ltd. 950, Oaza Fujisawa, Nakago-mura Nakakubiki-gun, Niigata 949-2392 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-2 III-2-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-2-4ja III-2-4en III-2-5ja	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	寒河江 隆浩 SAGAE, Takahiro 949-2392 日本国 新潟県 中頸城郡中郷村大字藤沢 950 日本曹達株式会社 二本木工場内
III-2-5en	Address:	c/o Nihongi Plant, Nippon Soda Co., Ltd. 950, Oaza Fujisawa, Nakago-mura Nakakubiki-gun, Niigata 949-2392 Japan
III-2-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-2-7	住所 (国名)	日本国 JP

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

CASE576

原本（出願用） - 印刷日時 1999年12月28日（28.12.1999）火曜日 13時12分13秒

III-3	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)  石井 裕 ISHII, Hiroshi 949-2392 日本国 新潟県 中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社 二本木工場内 c/o Nihongi Plant, Nippon Soda Co., Ltd. 950, Oaza Fujisawa, Nakago-mura Nakakubiki-gun, Niigata 949-2392 Japan 日本国 JP
III-3-1	この欄に記載した者は	
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4ja	氏名(姓名)	
III-3-4en	Name (LAST, First)	
III-3-5ja	あて名:	
III-3-5en	Address:	
III-3-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-3-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-4	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)  矢崎 宏之 YAZAKI, Hiroyuki 949-2392 日本国 新潟県 中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社 二本木工場内 c/o Nihongi Plant, Nippon Soda Co., Ltd. 950, Oaza Fujisawa, Nakago-mura Nakakubiki-gun, Niigata 949-2392 Japan 日本国 JP
III-4-1	この欄に記載した者は	
III-4-2	右の指定国についての出願人である。	
III-4-4ja	氏名(姓名)	
III-4-4en	Name (LAST, First)	
III-4-5ja	あて名:	
III-4-5en	Address:	
III-4-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-4-7	住所 (国名)	日本国 JP

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

CASE576

原本（出願用） - 印刷日時 1999年12月28日（28.12.1999）火曜日 13時12分13秒

III-5	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)  舟洞 誠 FUNABORA, Makoto 949-2392 日本国 新潟県 中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社 二本木工場内 c/o Nihongi Plant, Nippon Soda Co., Ltd. 950, Oaza Fujisawa, Nakago-mura Nakakubiki-gun, Niigata 949-2392 Japan
III-5-1	この欄に記載した者は	
III-5-2	右の指定国についての出願人である。	
III-5-4ja	氏名(姓名)	
III-5-4en	Name (LAST, First)	
III-5-5ja	あて名:	
III-5-5en	Address:	
III-5-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-5-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-6	その他の出願人又は発明者	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)  高瀬 満 TAKASE, Mitsuru 949-2392 日本国 新潟県 中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社 二本木工場内 c/o Nihongi Plant, Nippon Soda Co., Ltd. 950, Oaza Fujisawa, Nakago-mura Nakakubiki-gun, Niigata 949-2392 Japan
III-6-1	この欄に記載した者は	
III-6-2	右の指定国についての出願人である。	
III-6-4ja	氏名(姓名)	
III-6-4en	Name (LAST, First)	
III-6-5ja	あて名:	
III-6-5en	Address:	
III-6-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-6-7	住所 (国名)	日本国 JP

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

CASE576

原本（出願用） - 印刷日時 1999年12月28日（28.12.1999）火曜日 13時12分13秒

III-7 III-7-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-7-2	右の指定国についての出願人である。	
III-7-4ja III-7-4en III-7-5ja	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	飯吉幸之 IIYO <sup>SHI</sup> , Yoshiyuki 949-2392 日本国 新潟県 中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社 二本木工場内 c/o Nihongi Plant, Nippon Soda Co., Ltd. 950, Oaza Fujisawa, Nakago-mura Nakakubiki-gun, Niigata 949-2392 Japan
III-7-5en	Address:	
III-7-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-7-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-8 III-8-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-8-2	右の指定国についての出願人である。	
III-8-4ja III-8-4en III-8-5ja	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	山崎 悟 YAMAZAKI, Satoru 949-2392 日本国 新潟県 中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0 日本曹達株式会社 二本木工場内 c/o Nihongi Plant, Nippon Soda Co., Ltd. 950, Oaza Fujisawa, Nakago-mura Nakakubiki-gun, Niigata 949-2392 Japan
III-8-5en	Address:	
III-8-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-8-7	住所 (国名)	日本国 JP

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

CASE576

原本（出願用） - 印刷日時 1999年12月28日 (28.12.1999) 火曜日 13時12分13秒

III-9 III-9-1	その他の出願人又は発明者。 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-9-2	右の指定国についての出願人である。	米国のみ (US only)
III-9-4ja III-9-4en III-9-5ja	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	川原 典明 KAWAHARA, Noriaki 949-2392 日本国 新潟県 中頸城郡中郷村大字藤沢 9 5 0
III-9-5en	Address:	日本曹達株式会社 二本木工場内 c/o Nihongi Plant, Nippon Soda Co., Ltd. 950, Oaza Fujisawa, Nakago-mura Nakakubiki-gun, Niigata 949-2392 Japan
III-9-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-9-7	住所 (国名)	日本国 JP
IV-1 IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	代理人 (agent) 東海 裕作 TOKAI, Yusaku 100-8165 日本国 東京都 千代田区大手町 2丁目2番1号
IV-1-2en	Address:	日本曹達株式会社内 c/o Nippon Soda Co., Ltd. 2-1, Ohtemachi 2-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8165 Japan
IV-1-3 IV-1-4 IV-1-5	電話番号 ファクシミリ番号 電子メール	03-3279-6901 03-3279-6502 pat@nippon-soda.co.jp
IV-2 IV-2-1ja IV-2-1en	その他の代理人 氏名 Name(s)	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent) 松橋 泰典 MATSUHASHI, Yasusuke
V V-1	国の指定 広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを求める場合には括弧内に記載する。)	US

107 2100

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

CASE576

原本（出願用） - 印刷日時 1999年12月28日（28.12.1999）火曜日 13時12分13秒

V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて、規則4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約のもとで認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、V-6欄に示した国の指定を除く。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。	
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-1-1	先の出願日	1998年12月29日 (29. 12. 1998)
VI-1-2	先の出願番号	平成10年特許願第377353号
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-2-1	先の出願日	1999年03月12日 (12. 03. 1999)
VI-2-2	先の出願番号	平成11年特許願第66656号
VI-2-3	国名	日本国 JP
VI-3	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-3-1	先の出願日	1999年01月22日 (22. 01. 1999)
VI-3-2	先の出願番号	平成11年特許願第13759号
VI-3-3	国名	日本国 JP
VI-4	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-4-1	先の出願日	1999年01月22日 (22. 01. 1999)
VI-4-2	先の出願番号	平成11年特許願第14319号
VI-4-3	国名	日本国 JP
VI-5	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-5-1	先の出願日	1999年10月20日 (20. 10. 1999)
VI-5-2	先の出願番号	平成11年特許願第298257号
VI-5-3	国名	日本国 JP
VI-6	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-6-1	先の出願日	1999年12月08日 (08. 12. 1999)
VI-6-2	先の出願番号	平成11年特許願第348302号
VI-6-3	国名	日本国 JP
VI-7	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-7-1	先の出願日	1999年12月08日 (08. 12. 1999)
VI-7-2	先の出願番号	平成11年特許願第348564号
VI-7-3	国名	日本国 JP
VI-8	先の国内出願に基づく優先権主張	
VI-8-1	先の出願日	1999年12月08日 (08. 12. 1999)
VI-8-2	先の出願番号	平成11年特許願第348752号
VI-8-3	国名	日本国 JP

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

CASE576

原本(出願用) - 印刷日時 1999年12月28日 (28.12.1999) 火曜日 13時12分13秒

VI-9	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の 番号のものについては、出願書 類の認証謄本を作成し国際事務 局へ送付することを、受理官庁 に対して請求している。	VI-1, VI-2, VI-3, VI-4, VI-5, VI-6, VI-7, VI-8	
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)	
VIII	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
VIII-1	願書	9	-
VIII-2	明細書	95	-
VIII-3	請求の範囲	14	-
VIII-4	要約	1	576abs. txt
VIII-5	図面	0	-
VIII-7	合計	119	
VIII-8	添付書類	添付	添付された電子データ
VIII-8	手数料計算用紙	✓	-
VIII-9	別個の記名押印された委任状		-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	優先権書類送付請求書	-
VIII-17	その他	納付する手数料に担当す る特許印紙を添付した書 面	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の 番号		
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	
IX-1	提出者の記名押印		
IX-1-1	氏名(姓名)	東海 裕作	
IX-2	提出者の記名押印		
IX-2-1	氏名(姓名)	松橋 泰典	
受理官庁記入欄			
10-1	国際出願として提出された書 類の実際の受理の日		
10-2	図面:		
10-2-1	受理された		
10-2-2	不足図面がある		
10-3	国際出願として提出された書 類を補完する書類又は図面で あってその後期間内に提出さ れたものの実際の受理の日 (訂正日)		
10-4	特許協力条約第11条(2)に基 づく必要な補完の期間内の受 理の日		
10-5	出願人により特定された国際 調査機関	ISA/JP	

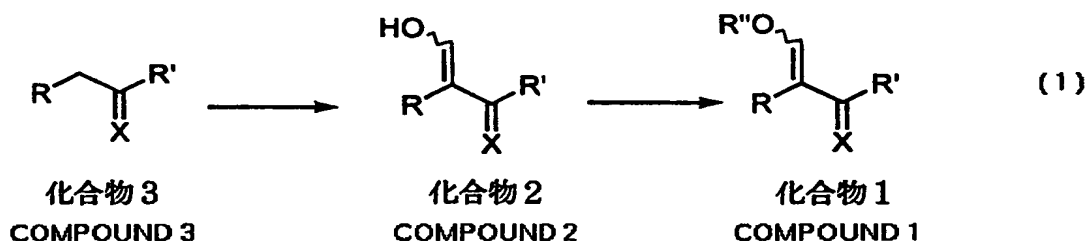




(51) 国際特許分類7 C07C 45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734, C07D 239/52, 311/76, C07F 7/18, C07B 41/06, 41/04, 37/00		A1	(11) 国際公開番号 <b>WO00/40537</b>
			(43) 国際公開日 2000年7月13日(13.07.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/07397		(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 宮澤靖之(MIYAZAWA, Yasuyuki)[JP/JP] 寒河江隆浩(SAGAE, Takahiro)[JP/JP] 石井 裕(ISHII, Hiroshi)[JP/JP] 矢崎宏之(YAZAKI, Hiroyuki)[JP/JP] 舟洞 誠(FUNABORA, Makoto)[JP/JP] 高瀬 満(TAKASE, Mitsuru)[JP/JP] 飯吉幸之(IIYOSHI, Yoshiyuki)[JP/JP] 山崎 悟(YAMAZAKI, Satoru)[JP/JP] 川原典明(KAWAHARA, Noriaki)[JP/JP] 〒949-2392 新潟県中頸城郡中郷村大字藤沢950 日本曹達株式会社 二本木工場内 Niigata, (JP)	
(22) 国際出願日 1999年12月28日(28.12.99)			
(30) 優先権データ 特願平10/377353 1998年12月29日(29.12.98) JP 特願平11/13759 1999年1月22日(22.01.99) JP 特願平11/14319 1999年1月22日(22.01.99) JP 特願平11/66656 1999年3月12日(12.03.99) JP 特願平11/298257 1999年10月20日(20.10.99) JP 特願平11/348302 1999年12月8日(08.12.99) JP 特願平11/348564 1999年12月8日(08.12.99) JP 特願平11/348752 1999年12月8日(08.12.99) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本曹達株式会社(NIPPON SODA CO., LTD.)(JP/JP) 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo, (JP)		(74) 代理人 東海裕作, 外(TOKAI, Yusaku et al.) 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo, (JP)	
		(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)	
		添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: PROCESSES FOR PRODUCING ACRYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 アクリル酸誘導体の製造方法



## (57) Abstract

Processes for producing a compound (1) represented by formula (1), which includes an acrylic acid derivative and is useful as an agricultural chemical or medicine. One of the processes comprises the step of formylating a compound (3) (step (1)) and the step of converting the OH of the resultant compound (2) into OR'' (step (2)). The step (1) comprises reacting a formic or orthoformic ester in the presence of a Lewis acid and a base. The step (2) comprises [1] reacting the compound (2) with R'' OH or with R'' OH and CH(OR'')<sub>3</sub> under acidic conditions or [2] using a phase-transfer catalyst in a two-phase system and regulating the base and the concentration thereof to stereoselectively synthesize the target compound. In another process, the compound (1) is efficiently produced without isolating the compound (2). In still another process, the compound (1) is directly produced without via the compound (2).

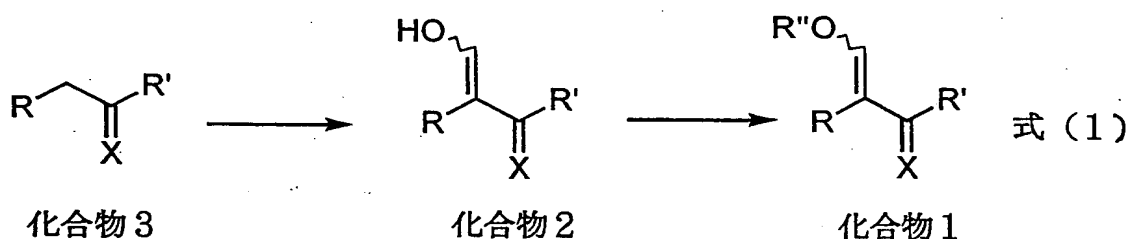
本発明は、農薬、医薬として有用なアクリル酸誘導体を含む式(1)に示す化合物1の製造方法に関する。

化合物1の製造工程として化合物3をホルミル化する工程(工程1)、及び化合物2におけるOHをOR''に導く工程(工程2)を含む。

工程1では、ルイス酸、塩基の存在下、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを反応させる工程からなる。

工程2は①酸性条件下、R''OH、又はR''OH及びCH(OR'')<sub>3</sub>と反応させる工程、又は②2層系で相間移動触媒を用い、塩基、及びその濃度を規定することで立体選択的に合成する工程、からなる。

また、化合物2を単離することなく、効率よく化合物1を製造する工程、及び、化合物2を経ることなく直接化合物1を製造する工程を合わせて提供する。



PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FJ	フィジー	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	MA	モロッコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MC	モナコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MR	モーリタニア	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	NZ	モザンビーク	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮				
DK	デンマーク	KR	韓国				

## 明 細 書

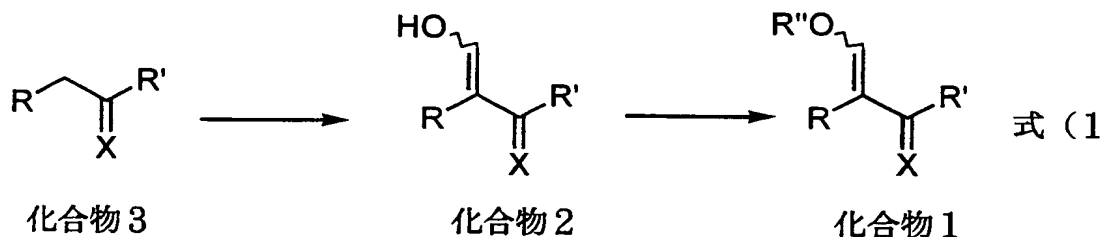
## アクリル酸誘導体の製造方法

## 技術分野：

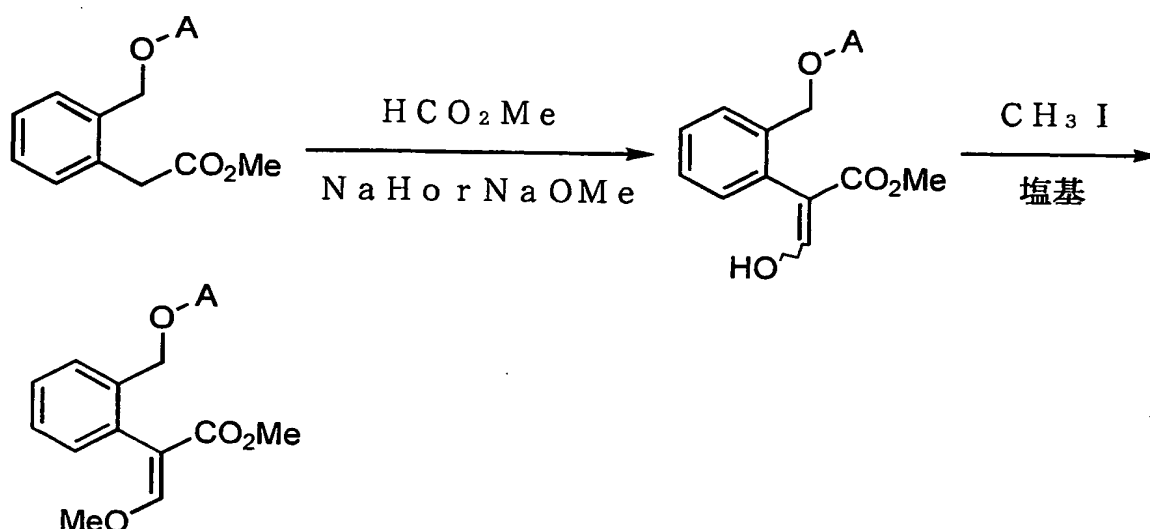
本発明は、活性メチレン部をルイス酸、塩基の存在下、ホルミル化する方法、ホルミル化後アクリル酸誘導体に変換する方法、及びこの方法を利用して農薬として有用なアルコキシアクリル酸誘導体を製造する方法に関する。

## 背景技術：

$\alpha$ -アルコキシメチレンカルボニル化合物又はその誘導体（化合物 1）の製造方法としては幾つか考えられ、中でも、式（1）に示すように  $\alpha$ -メチレンカルボニル化合物又はその誘導体（化合物 3）をホルミル化し化合物 2 を得、さらに OH をアルキル化する工程を有する製造方法は原料及び用いる試薬の入手しやすさを考慮すると工業的には有利であるといえる。



化合物 1 を製造する式（1）に示した工程の方法としては、①フェニル酢酸エステル等の活性メチレン部を塩基性条件下ギ酸エステル等を用いてホルミル化した後、更に塩基性条件下アルキル化して製造する方法が知られている。（特開昭 63-216848 号公報）

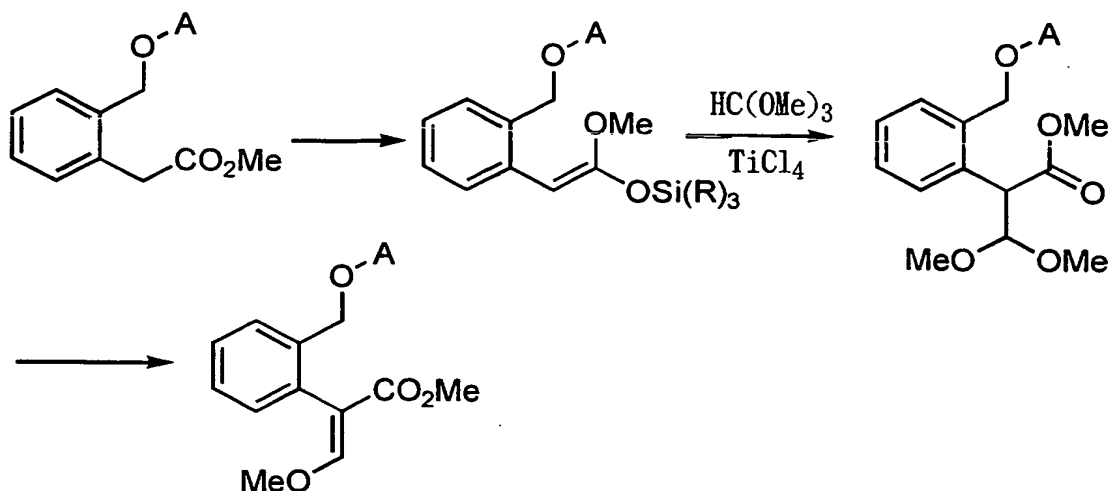


A : 置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基を表わす。

しかし、①の方法は、分子内に塩基により副反応を起こす置換基を有するもの、例えば、2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル酢酸メチル又は2-クロロメチルフェニル酢酸メチルのような化合物の場合には、側鎖の官能基の脱離又は2量化が先行しホルミル化又はアルキル化がうまく進行しないという問題があった。

また、塩基性でない条件下でホルミル化する条件としては②ジメチルホルムアミド-オキシ塩化リンから調整される Vilsmeier 試薬を用いる方法、が知られている。しかし、②の方法は、試薬をかなり過剰に用いなければ満足のいく収率が得られないなど、工業的な製造方法としては問題があった。

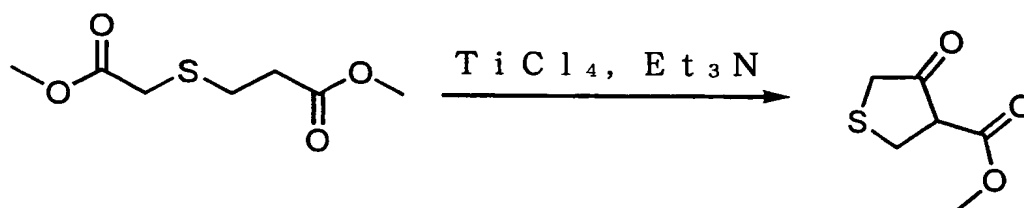
化合物3から化合物2は経ずに化合物1を得る方法としては、③ケテンシリルアセタールにオルトギ酸エステル、四塩化チタンを反応させてアセタール体を製造し、さらに脱アルコールしてメトキシアクリル酸誘導体を製造する方法が知られている。(特開昭63-216848号公報)



A : 置換基を有していてもよいアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基を表わす。

しかし、③の方法は、原料とするケテンシリルアセタールを合成するために高価なシリル化剤を使用しなければならないし、しばしば隣接する置換基の立体障害により生成が困難であったり、ケテンシリルアセタールが湿気に敏感で安定性に問題があった。

また、四塩化チタン、トリエチルアミンのようなルイス酸、塩基を組み合わせ、活性メチレン化合物をエステルを用いてアシル化する反応としては、下式のような反応が知られていた。



Deshmukh.M.N, et.al.,Synth. Commun., 1996, 26(9), 1657

しかし、この反応は分子内環化アシル化反応であり、ギ酸エステル等を用いたホルミル化反応の例は今まで知られていなかった。

農薬や医薬品として有用な薬理活性を示す化合物は、空間的に特定の立体配置を有する場合が多い。例えば、 $\alpha$ -アルコキシメチレンカルボニル化合物には、分子内の二重結合に由来するZ異性体とE異性体とが存在するが、農園芸用殺

菌剤又は農園芸用殺虫剤として有用である化合物はE異性体である（例えば、特開平9-176136号公報参照）。

ところで、かかる $\alpha$ -アルコキシメチレンカルボニル化合物を製造するためには、例えば、 $\alpha$ -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物の水酸基をO-アルキル化することが考えられる。

しかしながら、通常の条件でアルキル化を行う場合には、E異性体及びZ異性体の混合物が得られ、E異性体又はZ異性体のどちらかを立体選択的に得ることは困難であった。

また、M. G. Hutchings等（Tetrahedron、1988、3727）は、エーテル中、メタンスルホン酸トリメチルシリルエステルおよびトリエチルアミンを用いてフェニル酢酸エステル誘導体をシリル化し、さらに四塩化チタンおよびオルトギ酸メチルを用いて化合物1に相当するアルコキシメチレン化合物の製造方法について報告している。

しかし、その収率は33.6%と低く満足のいくものではなかった。また、反応溶媒をエーテルから塩化メチレンに代えることで収率が向上することが記載されているが、本発明者らが追試したところ、反応系はかなり複雑となり収率の向上は認められなかった。

本発明は、塩基性条件下で不安定な化合物にも適用できるホルミル化反応条件を提供し、化合物3から化合物2を導き、更に、アルコキシメチレン体へ変換することにより、農薬として有用なアクリル酸誘導体等を含む化合物1を効率よくしかも立体選択的に製造できる方法を提供することにある。

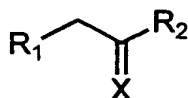
#### 発明の開示：

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、化合物3から化合物2を得る工程においては①ルイス酸、塩基の存在下、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを反応させることにより、又は化合物2から化合物1を得る工程においては、①酸性条件下、 $R''OH$ 、又は $R''OH$ 及び $CH(OR'')$ と反応させる、または②2層系で相間移動触媒を用い、塩基、及びその濃度を規定するこ

とで立体選択的に製造できることを見出し本発明を完成するに至った。又、条件を選ぶことにより、化合物 2 を単離することなく化合物 1 から直接化合物 1 を得る工程、又は化合物 2 を経ることなく化合物 3 から直接化合物 1 を得る工程を見出した。

即ち本発明は、

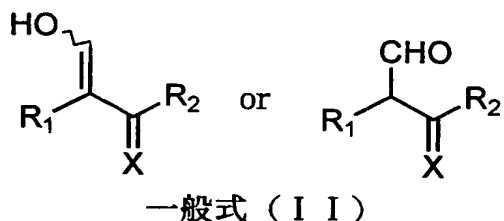
(構成 1) 一般式 (I)



一般式 (I)

(式中、 $\text{R}_1$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、脂環式骨格を有する基、 $\text{R}_3 \text{S}(\text{O})_q$  基、 $\text{R}_4 \text{R}_5 \text{N}$  基、 $\text{R}_6 \text{C}(=\text{O})$  基、ニトリル基、ニトロ基、 $\text{R}_7 \text{C}(=\text{NR}_8)$  基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$  は、それぞれ独立に、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、脂環式骨格を有する基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$  は、それぞれ独立に、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $\text{R}_8$  は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、ニトリル基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $q$  は、0、1、2 のいずれかの整数を表わし、 $\text{X}$  は、酸素原子、 $\text{NR}_9 \text{R}_{10}$  を表わし、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を表わし、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  は一緒になって結合して環を形成してもよい基を表す。) で表わされるメチレン化合物をルイス酸、及び塩基存在下で酸エステル又

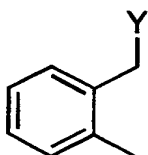
はオルトギ酸エステルを反応することを特徴とする、一般式 (I I)



(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{X}$ は前記と同じ基を表す。) で表される化合物の製造方法。

(構成2) 塩基が3級アミンであることを特徴とする請求項1記載の製造方法。

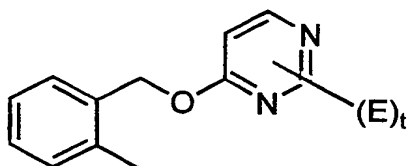
(構成3) 一般式 (I) で表される化合物中、 $\text{R}_1$ が下式



(式中、 $\text{Y}$ は、求核試薬と反応させたとき脱離する基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基を表わす。) で表わされる基、及び $\text{R}_2$ が $\text{OR}_{11}$  ( $\text{R}_{11}$ は低級アルキル基を表す) で表される基であることを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

(構成4) 一般式 (I) で表わされる化合物が2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル酢酸メチルであることを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

(構成5) 一般式 (I) で表される化合物中、 $\text{R}_1$ が下式

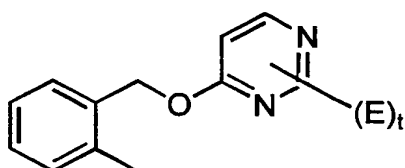


(式中、 $\text{E}$ は、 $\text{C}1-6$ のアルキル基、 $\text{C}1-\text{C}6$ のハロアルキル基、 $\text{C}1-8$ のアルコキシ基、 $\text{C}1-6$ のハロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、 $\text{R}_{26}\text{S}(\text{O})_p$ 基 ( $\text{R}_{26}$ は、アルキル基、又はアリール基を表し、 $p$ は0、1、又は2を表す。)、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、脂環式骨格を有する基、ニトリル基、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、



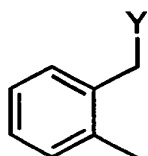
ホルミル基又はカルボキシル基を表し、 $t$ は、0、1、2、又は3を表し、 $t$ が2以上の場合、 $E$ はそれぞれ独立して同一又は相異なる基を表す。)で表される基であることを特徴とする一般式(I)で表される化合物。

(構成6) 一般式(I I)で表される化合物中、 $R_1$ が下式

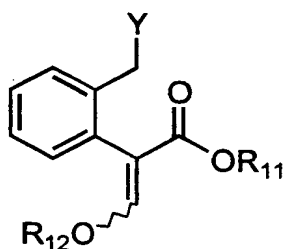


(式中、 $E$ 、及び $t$ は前記と同じ基を表す。)で表される基であることを特徴とする一般式(I I)で表される化合物。

(構成7) 一般式(I)で表される化合物中、 $R_1$ が下式



(式中、 $Y$ は、前記と同じ基を表す。)で表わされる基、 $R_2$ が $OR_{11}$  ( $R_{11}$ は前記と同じ基を表す。)で表される基、及び $X$ が酸素原子である化合物ををルイス酸及び塩基存在下、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを用いることによりホルミル化した後、アルコキシメチレンに変換することを特徴とする一般式(I I I)



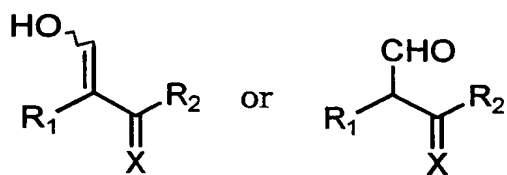
一般式(I I I)

(式中、 $Y$ 及び $R_{11}$ は前記と同じ基を表わし、 $R_{12}$ は低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、アリル基、プロパルギル基、又はアラルキル基を表わす。)で表わされるアクリル酸誘導体の製造方法。

(構成8) 塩基が、3級アミンであることを特徴とする請求項7に記載のアクリル酸誘導体の製造方法。

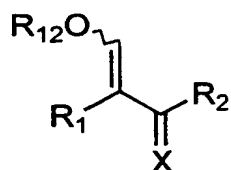
(構成9) 一般式 (I) で表わされる化合物が、2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル酢酸メチルであり、一般式 (I I I) で表わされる化合物が、3-メトキシ-2-[2-{(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル}フェニル]アクリル酸メチルであることを特徴とする請求項7に記載のアクリル酸誘導体の製造法。

(構成10) 一般式 (I I)



一般式 (I I)

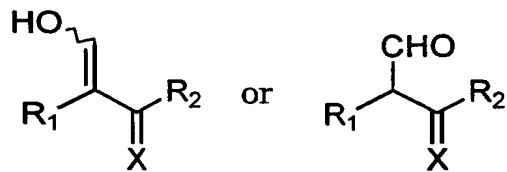
(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、及びXは前記と同じ基を表わす。) で表わされるホルミル体を酸触媒下、アルコール $\text{R}_{12}\text{OH}$  (式中、 $\text{R}_{12}$ は、前記と同じ基を表す。) と反応させることを特徴とする一般式 (I V)



一般式 (I V)

(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、及び $\text{R}_{12}$ は前記と同じ基を表わす。) で表わされる化合物の製造方法。

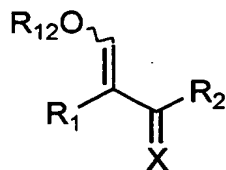
(構成11) 一般式 (I I)



一般式 (I I)

(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、及びXは前記と同じ基を表わす。) で表わされるホルミル体を酸触媒下、アルコール $\text{R}_{12}\text{OH}$  (式中、 $\text{R}_{12}$ は、前記と同じ基を表わす。) 及びオルトエステル $\text{R}_{13}\text{C}(\text{OR}_{12})_3$  (式中、 $\text{R}_{12}$ は前記と同じ基を表わし、 $\text{R}_{13}$ は、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、又

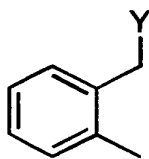
はアラルキル基を表わす。)と反応させことを特徴とする一般式 (I V)



一般式 (I V)

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{12}$ 、及びXは前記と同じ基を表わす。)で表わされる化合物の製造方法。

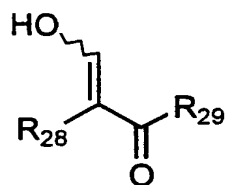
(構成12) 一般式 (I I) で表される化合物中、 $R_1$ が下式



(式中、Yは、前記と同じ基を表す。)で表わされる基、及び $R_2$ が $OR_{11}$  ( $R_{11}$ は前記と同じ基を表す。)で表される基であることを特徴とする請求項10又は11に記載の製造方法。

(構成13) 一般式 (I I) で表わされる化合物が、3-ヒドロキシ-2-[2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル]アクリル酸メチルであることを特徴とする請求項10又は11に記載の製造方法。

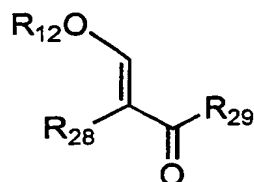
(構成14) 一般式 (V)



一般式 (V)

(式中、 $R_{28}$ は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表し、 $R_{29}$ は、炭素数1~6のアルキル基、炭素数3~8のシクロアルキル基、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基、アミノ基、 $NHr_1$  ( $r_1$ は、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。)で表される基、

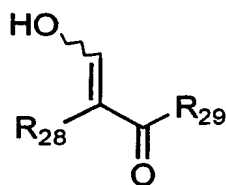
$\text{Nr}_2\text{r}_3$  ( $\text{r}_2$  及び  $\text{r}_3$  はそれぞれ独立して、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。) で表される基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す。) で表される化合物を O-アルキル化する工程を有する、一般式 (VI-1)



一般式 (VI-1)

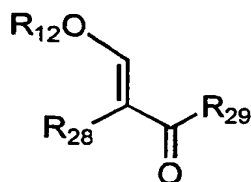
(式中、 $\text{R}_{28}$ 、 $\text{R}_{29}$ 、及び  $\text{R}_{12}$  は前記と同じ基を表す。) で表される化合物の製造方法であって、前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、有機溶媒及び水からなる二層系混合溶媒中で、相間移動触媒及びリチウムをのぞくアルカリ金属の水酸化物、リチウムをのぞくアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩の存在下に、水溶液中における塩基濃度を 10 重量%以下に保持しながら、前記一般式 (V) で表される化合物にアルキル化剤を作用させる工程を有する前記一般式 (VI-1) で表される化合物の製造方法。

(構成 15) 一般式 (V)



一般式 (V)

(式中、 $\text{R}_{28}$  及び  $\text{R}_{29}$  は前記と同じ基を表す。) で表される化合物を O-アルキル化する工程を有する一般式 (VI-1)



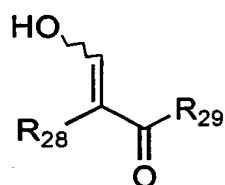
## 一般式 (V I - 1)

(式中、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 及び $R_{12}$ は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物の製造方法であって、前記一般式 (V) で表される化合物をO-アルキル化する工程は、アルキル化剤と相間移動触媒を含む有機溶媒及び水からなる2層系混合溶媒中に、リチウムをのぞくアルカリ金属の水酸化物、リチウムをのぞくアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩の水溶液と、前記一般式 (V) で表される化合物の有機溶媒溶液とを同時に滴下する工程を有する、前記一般式 (V I - 1) で表される化合物の製造方法。

(構成16) 前記一般式 (V) で表される化合物をO-アルキル化する工程は、水層中における塩基濃度を10重量%以下に保持しながら、前記一般式 (V) で表される化合物をO-アルキル化する工程であることを特徴とする請求項15に記載の前記一般式 (V I - 1) で表される化合物の製造方法。

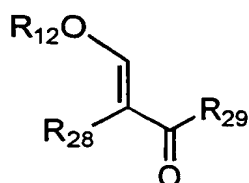
(構成17) 前記一般式 (V) で表される化合物をO-アルキル化する工程は、水層中における塩基濃度を6重量%以下に保持しながら、前記一般式 (V) で表される化合物をO-アルキル化する工程である、請求項14又は15に記載の前記一般式 (V I - 1) で表される化合物の製造方法。

## (構成18) 一般式 (V)



## 一般式 (V)

(式中、 $R_{28}$ 及び $R_{29}$ は前記と同じ基を表す。) で表される化合物をO-アルキル化する工程を有する、一般式 (V I - 1)



## 一般式 (V I - 1)

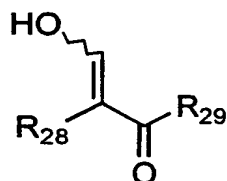
(式中、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 及び $R_{12}$ は前記と同じ基を表す。) で表される化合物の製

造方法であって、前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、アルキル化剤と相間移動触媒を含有する有機溶媒及び水からなる二層系混合溶媒中に、前記一般式 (V) で表される化合物のリチウムをのぞくアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩の水溶液を滴下する工程を有することを特徴とする前記一般式 (V I - 1) で表される化合物の製造方法。

(構成 19) 前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、水層中の、前記一般式 (V) で表される化合物のリチウムをのぞくアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩濃度を 10 重量%以下に保持しながら、前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程であることを特徴とする請求項 18 に記載の前記一般式 (V I - 1) で表される化合物の製造方法。

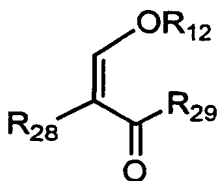
(構成 20) 前記アルカリ金属水酸化物として、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを用いることを特徴とする請求項 14 又は 15 のいずれかに記載の前記一般式 (V I - 1) で表される化合物の製造方法。

(構成 21) 一般式 (V)



一般式 (V)

(式中、 $R_{28}$  及び  $R_{29}$  は前記と同じ基を表す。) で表される化合物を O-アルキル化する工程を有する、一般式 (V I - 2)



一般式 (V I - 2)

(式中、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$  及び  $R_{12}$  は前記と同じ基を表す。) で表される化合物の製造方法であって、前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、有機溶媒及び水からなる二層系混合溶媒中で、相間移動触媒及び水酸化リチウム又は炭酸リチウムの存在下に、前記一般式 (V) で表される化合物にアルキ

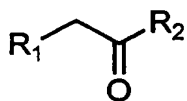
ル化剤を作用させる工程を有することを特徴とする前記一般式 (V I - 2) で表される化合物の製造方法。

(構成 2 2) 前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、水層中の水酸化リチウム又は炭酸リチウムの濃度を 5 重量%以上に保持しながら、前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程であることを特徴とする請求項 2 1 に記載の前記一般式 (V I - 2) で表される化合物の製造方法。

(構成 2 3) 前記相関移動触媒として、4 級アンモニウム塩を用いることを特徴とする請求項 1 4、1 5、1 8 又は 2 1 に記載の前記一般式 (V I - 1) で表される化合物の製造方法。

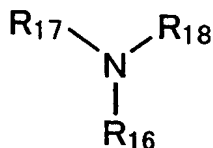
(構成 2 4) 前記相関移動触媒として、4 級アンモニウムヒドロキサイドを用いることを特徴とする請求項 1 4、1 5、1 7 又は 2 1 に記載の前記一般式 (V I - 1) で表される化合物の製造方法。

(構成 2 5) 一般式 (V I I)



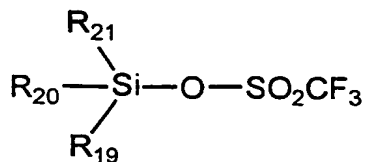
一般式 (V I I)

(式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前記と同じ基を表す。) で表される化合物に一般式 (V I I I)



一般式 (V I I I)

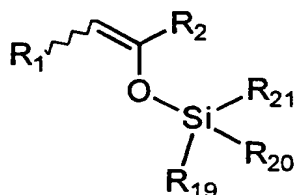
(式中、 $\text{R}_{16}$ 、 $\text{R}_{17}$ 、 $\text{R}_{18}$  は、同一または異なっていてもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。) で表される 3 級アミン化合物、及び一般式 (I X)



一般式 (I X)

(式中、 $\text{R}_{19}$ 、 $\text{R}_{20}$ 、及び  $\text{R}_{21}$  は、同一または異なっていてもよく、アルキル

基、アリール基、またはアラルキル基を表わす。) で表される有機ケイ素化合物を反応させ、生成するトリフルオロメタンスルホン酸の塩を除去して得られる一般式 (X)

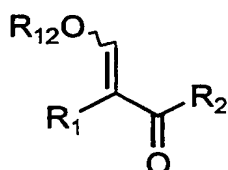


一般式 (X)

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、及び $R_{21}$ は前記と同じ基を表す。) で表されるシリルエノールエーテルにルイス酸存在下、一般式 (XI)  $CH(OR_{12})_3$

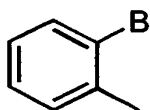
(式中、 $R_{12}$ は、前記と同じ基を表す。) で表されるオルトギ酸エステル化合物を反応させることを特徴とする一般式 (XII)

一般式 (XII)



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び $R_{12}$ は前記と同じ基を表わす。) で表される化合物の製造方法。

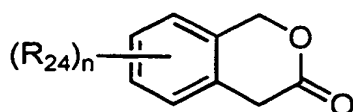
(構成26) 一般式 (VII) で表される化合物中、 $R_1$ が、下式



(式中Bは、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロアルキル基、置換基を有してもよいアリールスルホニルオキシアルキル基、または置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシアルキル基を表わす。) で表される基であり、 $R_2$ が $OR_{23}$  ( $R_{23}$ は低級アルキル基を表す。) で表される基であり、Bと $R_{23}$ は一緒になって結合して環を形成してもよい基であることを特徴とする請求項25に記載の製造方法。

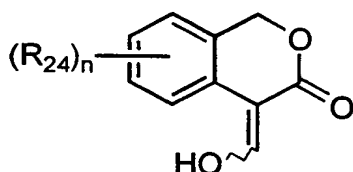
(構成27) 一般式 (XIII)





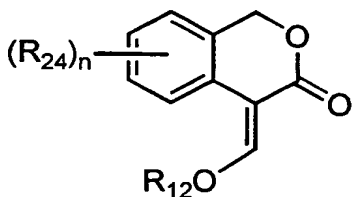
一般式 (XIII)

(式中、 $R_{24}$ は、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6ハロアルキル基又はC1-6アルコキシカルボニル基を表す。 $n$ は0又は1~4の整数を表し、 $n$ が2以上のとき、 $R_{24}$ は同一でも相異なってもよい。)で表されるイソクロマノン化合物をホルミル化することにより、一般式 (XIV)



一般式 (XIV)

(式中、 $R_{24}$ 及び $n$ は前記と同じ意味を表す。)で表される $\alpha$ -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物を得る工程と、前記一般式 (XIV) で表される化合物を単離することなく、相間移動触媒及び塩基の存在下に、有機溶媒と水からなる2層系混合溶媒中でO-アルキル化する工程とを有する、一般式 (XV)

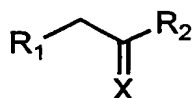


一般式 (XV)

(式中、 $R_{24}$ 、 $R_{12}$ 、及び $n$ は前記と同じ基を表す。)で表される $\alpha$ -アルコキシメチレンカルボニル化合物の製造方法。

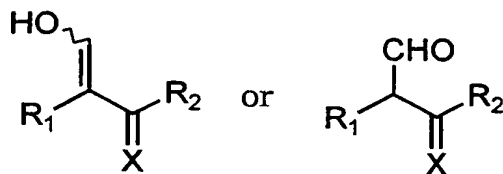
(構成28) 前記一般式 (XIII) で表されるイソクロマノン化合物をホルミル化する工程は、前記一般式 (XIII) で表される化合物をギ酸エステルを用いてホルミル化する工程である、請求項27に記載の一般式 (XV) で表される化合物の製造方法。

(構成29) 一般式 (I)



一般式 (I)

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及びXは前記と同じ基を表す。) で表わされるメチレン化合物をルイス酸、及び塩基存在下で酸エステル又はオルトギ酸エステルを反応させ一般式 (I I)



一般式 (I I)

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、Xは前記と同じ基を表す。) で表される化合物を製造する工程の後処理において、反応液に炭素数1～4の有機酸を加えた後に水を加え、分液性を向上させたことを特徴とする反応の後処理方法。

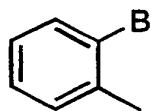
(構成30) 炭素数1～4の有機酸を用いるルイス酸の2.5倍モル以上用いることを特徴とする請求項29に記載の後処理方法。

(構成31) 炭素数1～4の有機酸が酢酸であることを特徴とする請求項29に記載の反応の後処理方法。

(構成32) ルイス酸が四塩化チタンであることを特徴とする請求項29に記載の反応の後処理方法。

(構成33) 塩基がトリエチルアミンであることを特徴とする請求項29に記載の反応の後処理方法。

(構成34) 一般式 (I) で表される化合物中、 $R_1$ が、下式



(式中Bは、前記と同じ基を表す。) で表される基であり、 $R_2$ が $OR_{23}$  (式中 $R_{23}$ は前記と同じ基を表す。) で表される基であり、Bと $R_{23}$ は一緒になって結合して環を形成してもよい基であることを特徴とする請求項29に記載の反応の後処理方法。

に関する。

(構成1)～(構成9)に関して

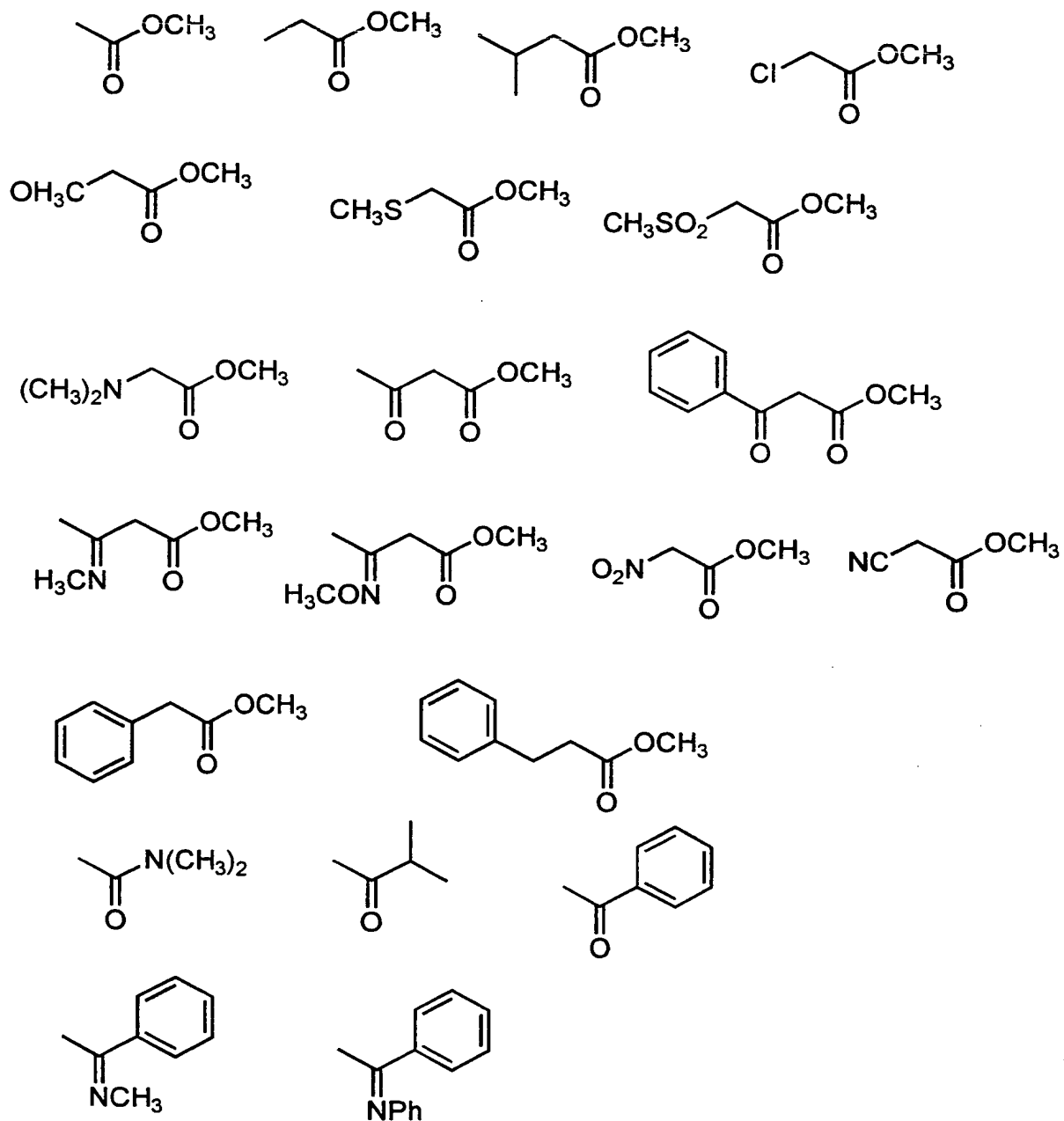
一般式(I)で表わされる化合物のうち、 $R_1$ は、具体的には、水素原子、クロル原子、フッ素原子等のハロゲン原子、メチル基、イソプロピル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、クロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、モノフルオロメチル基等の置換基を有していてもよいアルキル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメトキシ基等の置換基を有していてもよいアルコキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基等の脂環式骨格を有する基、メチルスルフェニル基、メチルスルホニル基等の $R_3S(O)_q$ 基、ジメチルアミノ基等の $R_4R_5N$ 基、アセチル基等の $R_6C(=O)$ 基、ニトリル基、ニトロ基、 $CH_3C(=NCH_3)$ 基、 $CH_3C(=NOCH_3)$ 基、 $CH_3C(=N-CN)$ 基等の $R_7C(=NR_8)$ 基、フェニル基、4-メトキシフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基等の置換基を有していてもよいアリール基、フェノキシ基、4-クロロフェノキシ基等の置換基を有していてもよいアリールオキシ基、2-ピリジル基、6-クロロ-2-ピリジル基、4-テトラヒドロピラニル基等の置換基を有していてもよい複素環基、2-ピリジルオキシ基、1,3-ジメチル-5-ピラゾールオキシ等の置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、又はベンジル基、4-クロロベンジル基等の置換基を有していてもよいアラルキル基を例示することができる。また、 $R_6$ 、 $R_7$ は、それぞれ独立に、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ は、それぞれ独立に、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $R_8$ は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、ニトリル基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアリール基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $q$ は、0、1、2のいずれかの整数を表わす。

一般式(I)で表わされる化合物のうち、 $R_2$ は、具体的には、メチル基、イソプロピル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、クロロメチル基、トリ

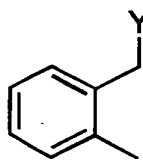
フルオロメチル基、トリクロロメチル基、モノフルオロメチル基等の置換基を有していてもよいアルキル基、メトキシ基、イソプロポキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメトキシ基等の置換基を有していてもよいアルコキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基等の脂環式骨格を有する基、ジメチルアミノ基、メトキメチルアミノ基、アミノ基等の置換基を有していてもよいアミノ基、フェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基等の置換基を有していてもよいアリール基、2-ピリジル基、6-クロロ-2-ピリジル基、4-テトラヒドロピラニル基等の置換基を有していてもよい複素環基又はベンジル基、4-クロロベンジル基等の置換基を有していてもよいアラルキル基を表わす。

一般式 (I) で表わされる化合物のうち、Xは、酸素原子、 $\text{NR}_9\text{R}_{10}$ を表わし、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を表わす。

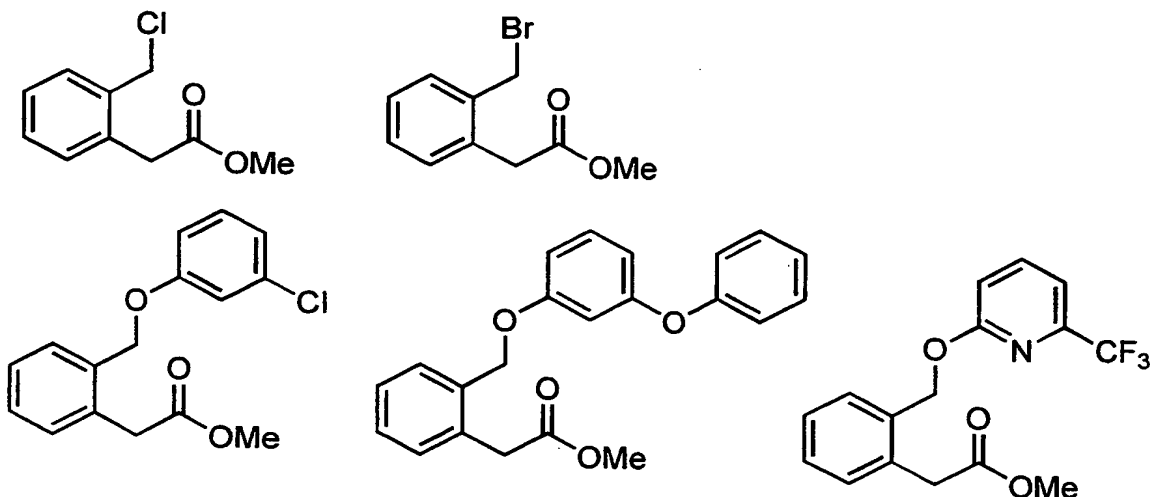
一般式 (I) で表わされる化合物は、具体的に、下式に示すような化合物を例示することができる。



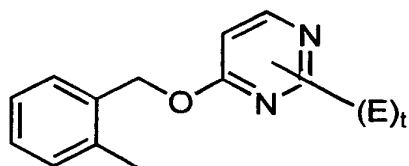
一般式 (I) で表わされる化合物のうち、特に、R<sub>1</sub>が下式



(式中、Yは、求核試薬と反応させたとき脱離する基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリアルオキシ基を表わす。)で表わされる基、及び $R_2$ が $OR_{11}$  ( $R_{11}$ は低級アルキル基を表す)で表される基である化合物を用いた場合、好ましい結果を与える。前述したように、この化合物は塩基性条件下で不安定であり、容易に脱離反応や二量化反応を引き起こすためである。Yとして、具体的には、クロル原子、ブロム原子、ヨ素原子等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基、トリアルキルアンモニウム基、4-クロロフェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、3-フェノキシフェノキシ基、6-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ基等を例示することができる。一般式(I)で表される化合物としてさらに具体的に、下式に示すような化合物を例示することができる。

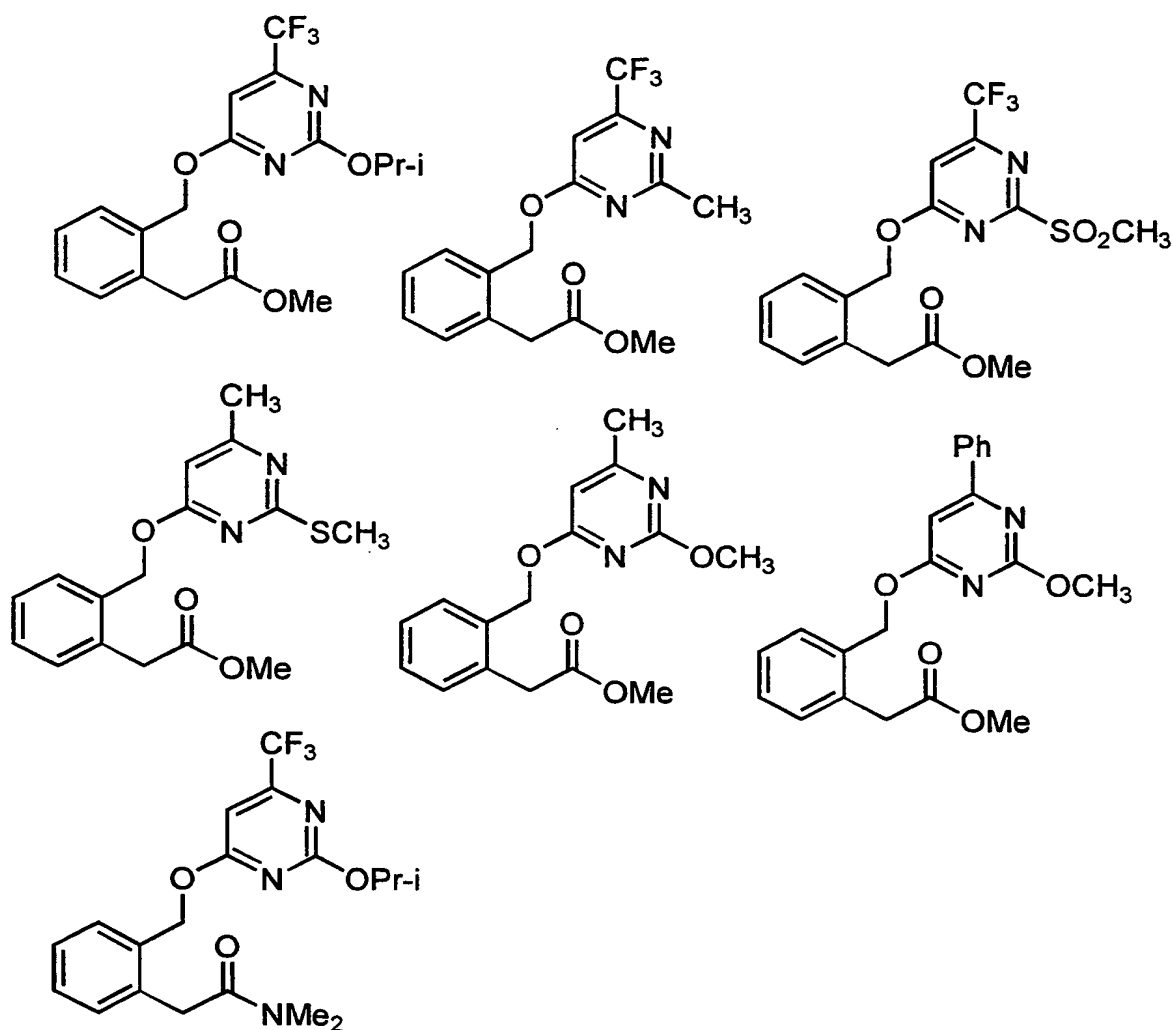


さらに、一般式(I)で表される化合物中、 $R_1$ が下式



(式中、Eは、C 1－6のアルキル基、C 1－C 6のハロアルキル基、C 1－6のアルコキシ基、C 1－6のハロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、 $R_{2,6}S(O)_p$ 基( $R_{2,6}$ は、アルキル基、又はアリール基を表し、pは0、1、又は2を表す。)、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよい複素環基、脂環式骨格を有する基、ニトリル基、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、ホルミル基又はカルボキシル基を表し、tは、0、1、2、又は3を表し、tが2以上の場合、Eはそれぞれ独立して同一又は相異なる基を表す。)で表される基であることを特徴とする化合物は、新規化合物であり農薬等の中間体として有用な化合物である。

Eの具体的な例としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、s-ブチル基等のC 1－6のアルキル基、クロロエチル基、トリクロロメチル基、フルオロエチル基、トリフルオロメチル基等のC 1－6のハロアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等のC 1－6のハロアルコキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、メトキシアミノ基等の置換基を有していてもよいアミノ基、メタンスルフェニル基、メタンスルホニル基、フェニルスルフェニル基、フェニルスルホニル基等の $R_{2,6}S(O)_p$ 基、フェニル基、4-クロロフェニル基等の置換基を有していてもよいアリール基、ベンジル基、4-メトキシフェニルメチル基等の置換基を有していてもよいアラルキル基、フェノキシ基、4-メチルフェノキシ基等の置換基を有していてもよいアリールオキシ基、2-ピリジル基、2-イミダゾル基、3-イソオキサゾール基、3-イソオキサゾリン基等の置換基を有していてもよい複素環基、シクロヘキシル基、シクロプロピル基等の脂環式骨格を有する基、ニトリル基、ニトロ基、ホルミル基、メトキシカルボニル基、t-ブトキカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、又はカルボキシル基を例示することができる。また、これらの置換数、置換位置は特に限定はされない。化合物の具体例を以下に示す。



一般式 (I) で表わされる化合物をホルミル化し一般式 (II) で表される化合物を得る工程は、例えば、乾燥雰囲気下、ルイス酸、反応基質、及び酸エステルもしくはオルト酸エステルを溶媒に混合し、塩基を添加する方法で行われる。用いるルイス酸を反応基質に対して 1.0 ~ 3.0 当量、好ましく 1.2 ~ 2.0 当量の範囲で用いることができる。用いるルイス酸は、特に制限されないが、具体的には、塩化アルミニウム、メチル塩化アルミニウム、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化第二鉄、塩化亜鉛、3 弗化ホウ素ジエチルエーテル等を例示することができるが、特に四塩化チタンが好ましい。

用いる溶媒は、活性メチレン部分を含まない非プロトン性溶媒であれば特に制限されないが、特に塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン等の塩素系溶



媒が好ましい。また、用いる量は、反応基質に対して無溶媒～10 l／モル、好ましくは0.5～1.5 l／モルが好ましい。

用いるギ酸エステル又はオルトギ酸エステルのエステル部分は、特に制限されないが、汎用のギ酸エステル又はオルトギ酸エステルが好ましい。具体的には、ギ酸メチル、ギ酸エチル、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等を例示することができる。用いる量は、反応基質に対して1.0～10.0当量、好ましくは1.2～2.0当量の範囲である。

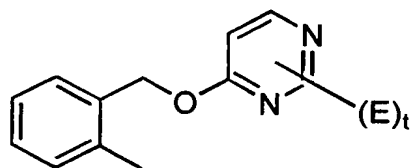
用いる塩基は、特に制限されなく、有機塩基、又は無機塩基とも使用することができる。反応を均一系で行える点で特に有機塩基が好ましく、有機塩基の中でも、3級アミンが特に好ましい。具体的には、トリエチルアミン、トリ*n*-ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を例示することができる。用いる量は、反応基質に対して2.0～6.0当量、好ましくは2.4～4.0当量の範囲である。特に、ルイス酸として四塩化チタンを用いた場合、四塩化チタンに対して2当量使用するのが好ましい。

反応は、-20～20℃、好ましくは、-10～10℃の範囲で、反応基質、ルイス酸、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを混合し、-15～20℃、好ましくは-10～10℃の範囲で塩基を添加し、-15～20℃、好ましくは-10～10℃の範囲で行われる。反応基質、ルイス酸、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを混合する方法は低温であれば、特に制限されないが、例えばルイス酸溶液中に、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを添加し、更に反応基質を添加する方法を例示することができる。

反応終了後、後処理し、ホルミル体を得ることができる。各種スペクトルを測定した結果、ホルミル体は下式のようなケト-エノール互変異性体の平衡混合物であり、化合物によってはヒドロキシメチレン体を主生成物で得ることができる。

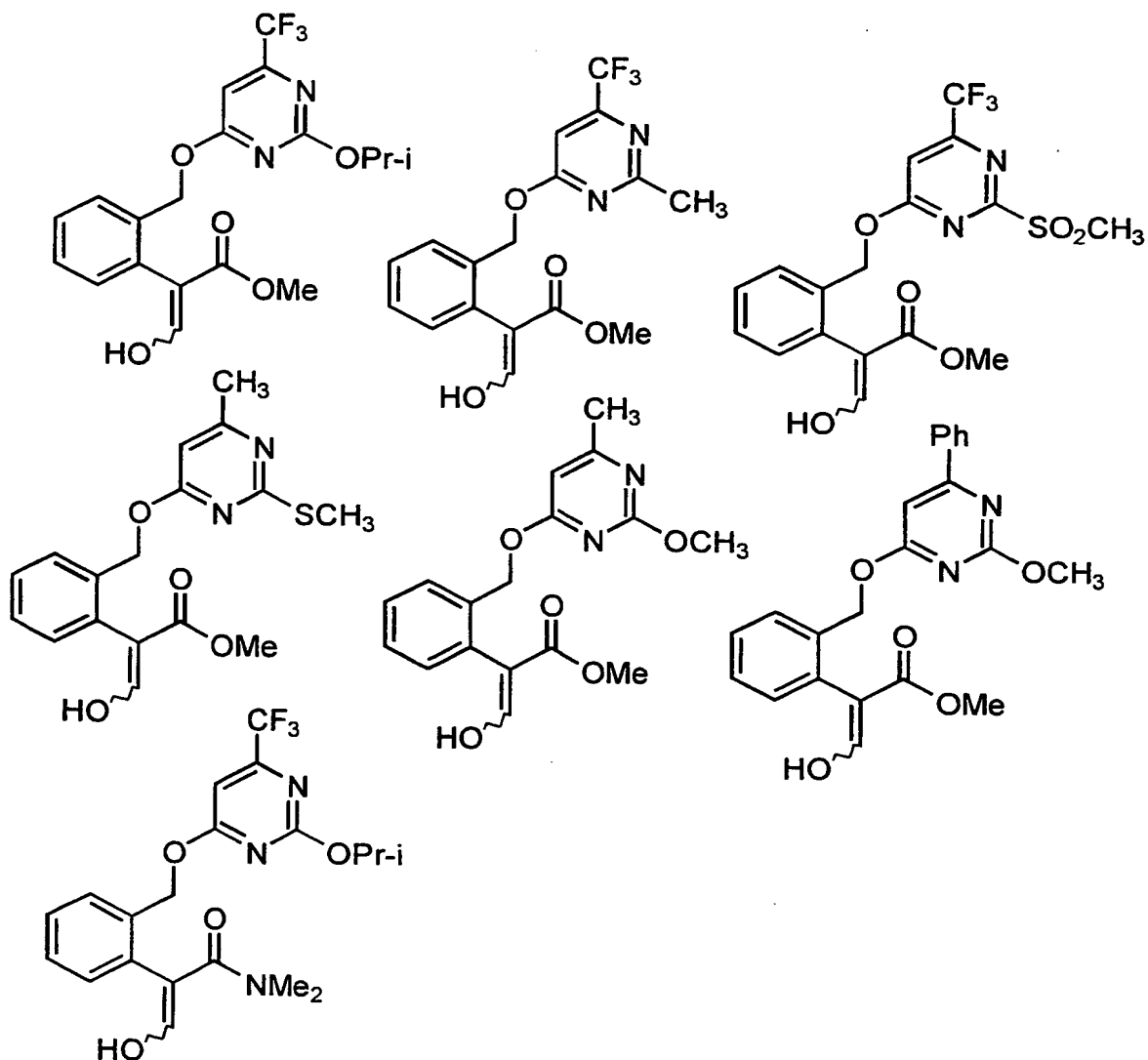


一般式 (I I) で表される化合物中、 $R_1$  が下式

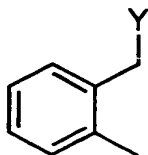


(式中、E、及びtは前記と同じ基を表す。)で表される基である化合物は新規化合物であり、農薬、医薬の中間体として有用な化合物である。Eの具体例に、先に例示した官能基と同様のものを例示することができる。

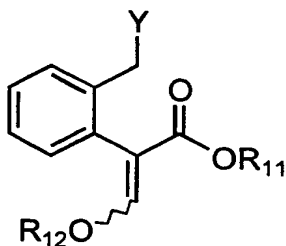
上記のような化合物の具体例としては、下式に示す化合物を例示することができる。



一般式 (I) で表される化合物中、 $R_1$  が下式



(式中、Y は、前記と同じ基を表す。) で表わされる基、 $R_2$  が  $OR_{11}$  ( $R_{11}$  は前記と同じ基を表す。) で表される基、及び X が酸素原子である化合物ををルイス酸及び塩基存在下、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを用いることによりホルミル化した後、アルコキシメチレンに変換することにより、農薬、医薬又はその中間体として有用な一般式 (III)



一般式 (III)

(式中、Y 及び  $R_{11}$  は前記と同じ基を表わし、 $R_{12}$  は低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、アリル基、プロパルギル基、又はアラルキル基を表わす。) で表わされるアクリル酸誘導体を効率よく製造することができる。尚、式中、 $R_{12}$  の具体的な例としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシメチル基等の低級アルキル基、シクロヘキシル基、シクロプロピル基等のシクロアルキル基、クロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等のハロアルキル基、アリル基、プロパルギル基、又はベンジル基、2-ピリジルメチル基等のアラルキル基等を例示することができる。

(構成 28) ~ (構成 34) に関して

上記反応の後処理方法は、反応液に炭素数 1 ~ 4 の有機酸を加えた後に水を加えることを特徴とし、このことにより分液性を向上させることができる。

この後処理方法は、有機溶媒中のルイス酸及びルイス塩基を用いたアルドール反応またはクライゼン縮合反応の後処理に有効な方法である。

アルドール反応、又はクライゼン縮合反応は、炭素-炭素結合生成反応として

有用であり、中でもルイス酸、ルイス塩基を用いた系は、操作性がよく、反応条件が温和であることから好適に用いられている。

通常反応は、エステル又はケトンと反応させるエステル、ケトン又はアルデヒド中に低温下ルイス酸、ルイス塩基を加えることにより行われる。この場合、反応生成物は $\beta$ -ケトエステル構造、又は $\beta$ -ヒドロキシケトン構造を有していることから、反応生成物は反応に関与したルイス酸が配位した形で得られてくることになる。

即ち、反応生成物を加水分解し、ルイス酸を脱離させて最終生成物が得られてくることとなる。しかし、反応生成物であるルイス酸との複合体は、その構造によっては水だけでは加水分解しにくい場合がある。更にルイス酸自身の加水分解も不十分でその部分加水分解生成物同士が縮合しオリゴマーを形成する場合がある。このような状態で有機溶媒を加え、最終生成物を有機層に抽出しようとする場合、これらの化合物が一種の乳化剤の役割をして系が懸濁し、分液することが不可能になることがある。更に、これらの反応の後処理中、加水分解を促進するためpHを極端に酸性側もしくはアルカリ側にすると、得られアルドールの水酸基が脱離したり、得られたケトエステルにおいて脱アシル化するなどの副反応を引き起こし収率が低下したり、構造によっては必ずしも分液性が向上するとは限らない場合があった。このため、従来、後処理においてpH7のリン酸緩衝液等がよく用いられていた。

しかし、リン酸緩衝液は、高価であり、廃水処理の上でも工業的に使用することは困難であった。

そこで、本発明は、工業的にも安価で廃液処理の問題もなく、簡便な操作でアルドール反応またはクライゼン縮合反応の後処理において、加水分解を促進し、分液性を向上させる処理方法を提供することを目的とするものであり、本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、反応液を水で処理する前に酢酸を所定量加えることにより、その後の分液性を飛躍的に向上させることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

アルドール反応に用いる基質としては、種々のケトンを用いることができる。具体的には、アセトフェノン、フェニルエチルケトン、フェニルアセトキシメチ

ルケトン、エチルメチルケトン、*n*-プロピルエチルケトン、シクロヘキサノン等を例示することができる。また、基質に反応させる化合物としては、種々のケトン又はアルデヒドを用いることができる。具体的には、アセトフェノン、フェニルエチルケトン、フェナシルクロライド、ジエチルケトン、シクロヘキサノン、ベンツアルデヒド、イソプロピルアルデヒド、*n*-プロピルアルデヒド等を例示することができる。

クライゼン縮合反応に用いる基質としては、エステルがメチレンである種々のエステルを用いることができる。具体的には、フェニル酢酸アルキルエステル、3-フェニルプロピオン酸エステル、アジピン酸ジエステル等を例示することができる。また、基質の反応させる化合物としては、種々のエステル、特に $\alpha$ 位がメチレンでないエステルを用いることができる。具体的には安息香酸エステル、ギ酸エステル、 $\alpha$ -クロロプロピオン酸エステル等を例示することができる。

特に、基質として置換フェニル酢酸エステル、基質として反応させる化合物としてギ酸エステルを用いてクライゼン縮合反応を行い、 $\alpha$ -ホルミル-置換フェニル酢酸エステルを合成した場合の後処理において本発明の後処理方法が有効である。

アルドール反応、及びクライゼン縮合反応に用いられる有機溶媒としては、用いるルイス酸に悪影響を及ぼさない溶媒であれば、特に制限されず、具体的には、塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン等の塩素系、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒等を例示することができ、これらは単独で、又は2種以上を混合して使用することができる。特に、塩化メチレン、クロロベンゼンが好ましい。

アルドール反応、及びクライゼン縮合反応に用いられるルイス酸としては、特に制限されないが、中でも二座以上の配位能力のあるルイス酸が好ましい。具体的には、三弗化ホウ素、塩化アルミニウム、メチルジクロロアルミニウム、ジメチルクロロアルミニウム、トリメチルアルミニウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、四塩化チタン、ジクロロチタンビストリフレート、ビスシクロペンタジエニルチタニウムビストリフレート、ジクロロチタニウムビスフルオロスル

ホネート、四塩化スズ、スズ（II）ビストリフレート等を例示することができる。また、四塩化チタンを触媒量のメタンスルホン酸トリメチルシリルエーテルと組み合わせることでも使用することもできる。

アルドール反応、及びクライゼン縮合反応に用いられる塩基としては、特に制限はされず、具体的には、トリエチルアミン、トリブチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、テトラメチレンジアミン、N-エチルピペリジン、ジアザビスクロ[2, 2, 0]ウンデセン、ジアザビスクロ[3, 3, 0]オクタンと等を例示することができる。

用いるルイス酸、塩基の組み合わせは、反応させる化合物の組み合わせによって適宜選択することができるが、中でも四塩化チタン-トリエチルアミンの組み合わせが好ましい。

後処理に用いる炭素数1～4の有機酸としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸等を例示することができるが、廃液の処理、価格を考慮すると工業的には酢酸が好ましい。

本発明にアルドール反応、及びクライゼン縮合は、通常、反応基質及び、基質に反応させる化合物を有機溶媒に溶解し、低温で、ルイス酸を加え、更にルイス塩基を加えることにより反応させその後後処理を行う。通常基質に反応させる化合物を基質に対して1.0～1.2当量、ルイス酸を基質に対して1～1.5当量、ルイス塩基を2～3当量用いるのが好ましい。反応は、-70℃～40℃の範囲で行われる。原料が消失した時点で、反応を停止させるわけだが、先に述べたように、通常他の反応で行うようにいきなり水を加えたり、水に投入する方法では、後に行う分液操作において、系全体が懸濁し有機層と水層の分離が困難となる場合がある。本発明の特徴は、炭素数1～4有機酸をまず加えその後水を加えることであり、この後の分液操作における分液性を格段に向上させることができる。原因の詳細について、詳しいことはわかっていないが、おそらくルイス酸上がアセトキシ基で置換されることにより後の加水分解が容易に進行するためであると推定している。

用いる有機酸の量は、用いるルイス酸に対して2.5倍モル以上が好ましい。2.5倍モル以下では分液性を向上させる効果が小さく、最低限2.5倍モルあ

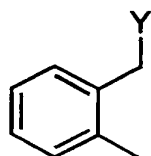
れば充分の効果が得られる。2. 5倍モル以上用いることもできるが、効果の面で大きな変化は見られない。有機酸を加える際、多少の発熱が見られるので急激な温度上昇を抑える方が好ましい。この場合有機酸を含む水溶液を加えても分液性を向上させることはできない。

(構成10)～(構成11)に関して

先の方法によって得られた一般式(I I)で表されるホルミル体は、塩基性条件下、アルキル化することによりアルコキシメチレン体へ変換することが可能である。例えば、塩基として水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム等を用い、通常の有機溶媒中、水、アルコール、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、又は通常の有機溶媒と水の混合溶媒中、沃化メチル、ジメチル硫酸等のアルキル化剤を用いてアルキル化することができる。

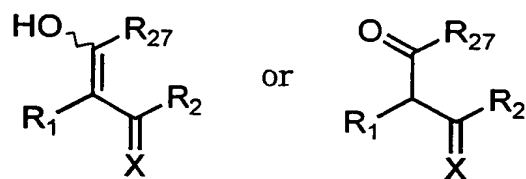
アルコキシメチレン体へは、塩基性条件下のみならず、酸性条件下、アルコール $R_{12}OH$ 、又はアルコール $R_{12}OH$ 及びオルトエステル $R_{13}C(OR_{12})_3$ と反応させることにより変換することができる。

特に一般式(I I)で表される化合物中、 $R_1$ が下式



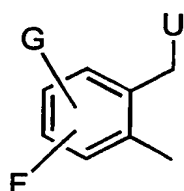
(式中、Yは、前記と同じ基を表す。)で表わされる基、及び $R_2$ が $OR_{11}$ ( $R_{11}$ は前記と同じ基を表す。)で表される基であることを特徴とする化合物、さらに詳しくは、3-ヒドロキシ-2-[2-{(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル}フェニル]アクリル酸メチルに対して適用した場合効果的な製造方法である。

本発明の方法は、一般式(I I)で表されるホルミル体のみならず、下式に示すアシル体においても適用することができる。



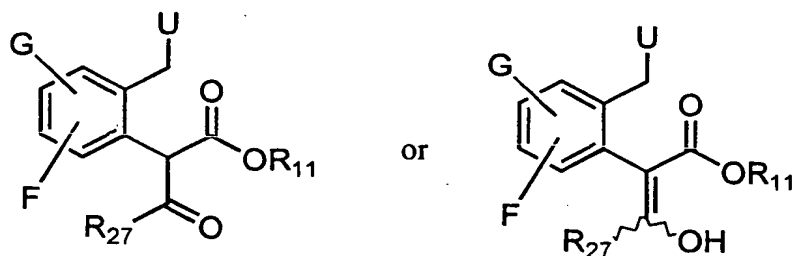
この式において、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び $X$ は前記と同じ基を表し、 $R_{27}$ としては、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、またはシクロアルキルアルキル基を表す。

中でも、 $R_1$ が下式



(式中、 $U$ は、求核試薬と反応して脱離する基を表し、 $G$ 、 $F$ は、同一又は異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロアルキル基、アルコキシアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アリルオキシ基、プロパルギルオキシ基、アリールアルコキシ基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アシルオキシ基、アミノ基、アリールアゾ基、アシルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、 $-CO_{42}R_{43}$ 、 $-CONR_{44}R_{45}$ 、 $-COR_{46}$ 、 $-CR_{47}=NR_{48}$ 、又は $-N=CR_{49}R_{50}$ を表し、 $G$ 、 $F$ が隣接する場合には、脂肪族もしくは芳香族系の縮合環又はヘテロ原子を1以上含む複素環を形成し、 $R_{43} \sim R_{47}$ 、 $R_{49}$ 及び $R_{50}$ は、同一又は異なっているいてもよく、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、またはシクロアルキルアルキル基を表し、 $R_{48}$ は、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、シクロアルキルアルキル基、またはアルコキシ基を表わす。)で表わされる基、及び $R_2$ が $OR_{11}$  ( $R_{11}$ は前記と同じ基を表す。)で表される基の化合物を以下に具体的に例示することができる。





化合物番号	U	G	F	R <sub>11</sub>	R <sub>27</sub>
1	Cl	H	H	Me	H
2	Br	H	H	Me	H
3	Cl	3-Me	H	Me	H
4	Cl	3-Me	4-Me	Me	H
5	Cl	3-Me	4-Cl	Me	H
6	Cl	3-Me	4-OMe	Me	H
7	Cl	3-CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	H
8	Cl	3-アセチレン	H	Me	H
9	Cl	4-CH <sub>2</sub> Cl	H	Me	H
10	Cl	4-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	H
11	Cl	4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Me	H
12	Cl	4-(2-ピリジル)	H	Me	H
13	Cl	4-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	H
14	Cl	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	H
15	Cl	4-プロパルギルオキシ	H	Me	H
16	Cl	4-NMe <sub>2</sub>	H	Me	H
17	Cl	4-アセチルオキシ	H	Me	H
18	Cl	4-フェニルアゾ	H	Me	H
19	Cl	4-アセチルアミノ	H	Me	H
20	Cl	4-NO <sub>2</sub>	H	Me	H
21	Cl	4-CN	H	Me	H
22	Cl	4-CO <sub>2</sub> Me	H	Me	H
23	Cl	4-CONMe <sub>2</sub>	H	Me	H
24	Cl	4-COMe	H	Me	H
25	Cl	4-CH=NPh	H	Me	H
26	Cl	4-N=CHMe <sub>2</sub>	H	Me	H
27	Cl	4-CH=NOH	H	Me	H
28	Cl	4、5-(-N=CH=CH=CH-)		Me	H
29	Cl	4、5-(-N=CH-NH-)		Me	H
30	Cl	H	H	Me	Me
31	Cl	3-Me	H	Me	Me
32	Cl	3-Me	4-Me	Me	Me
33	Cl	3-Me	4-Cl	Me	Me
34	Cl	3-Me	4-OMe	Me	Me

化合物番号	U	G	F	R <sub>11</sub>	R <sub>27</sub>
35	C 1	3-CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	Me
36	C 1	3-アセチレン	H	Me	Me
37	C 1	4-CH <sub>2</sub> C 1	H	Me	Me
38	C 1	4-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	Me
39	C 1	4-(4-C 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Me	Me
40	C 1	4-(2-ピリジル)	H	Me	Me
41	C 1	4-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	Me
42	C 1	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	Me
43	C 1	4-プロパルギルオキシ	H	Me	Me
44	C 1	4-NMe <sub>2</sub>	H	Me	Me
45	C 1	4-アセチルオキシ	H	Me	Me
46	C 1	4-フェニルアゾ	H	Me	Me
47	C 1	4-アセチルアミノ	H	Me	Me
48	C 1	4-NO <sub>2</sub>	H	Me	Me
49	C 1	4-CN	H	Me	Me
50	C 1	4-CO <sub>2</sub> Me	H	Me	Me
51	C 1	4-CO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	Me	Me
52	C 1	4-COMe	H	Me	Me
53	C 1	4-CH=NPh	H	Me	Me
54	C 1	4-N=CMe <sub>2</sub>	H	Me	Me
55	C 1	4-CH=NOH	H	Me	Me
56	C 1	4、5-(-N=CH=CH=CH-)		Me	Me
57	C 1	4、5-(-N=CH-NH-)		Me	Me
58	OTos	H	H	Me	H
59	OTos	3-Me	H	Me	H
60	OTos	3-Me	4-Me	Me	H
61	OTos	3-Me	4-C 1	Me	H
62	OTos	3-Me	4-OMe	Me	H
63	OTos	3-CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	H
64	OTos	3-アセチレン	H	Me	H
65	OTos	4-CH <sub>2</sub> C 1	H	Me	H
66	OTos	4-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	H
67	OTos	4-(4-C 1-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Me	H
68	OTos	4-(2-ピリジル)	H	Me	H
69	OTos	4-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	H
70	OTos	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	H
71	OTos	4-プロパルギルオキシ	H	Me	H
72	OTos	4-NMe <sub>2</sub>	H	Me	H
73	OTos	4-アセチルオキシ	H	Me	H
74	OTos	4-フェニルアゾ	H	Me	H
75	OTos	4-アセチルアミノ	H	Me	H
76	OTos	4-NO <sub>2</sub>	H	Me	H

化合物番号	U	F	G	R <sub>11</sub>	R <sub>27</sub>
77	OTos	4-CN	H	Me	H
78	OTos	4-CO <sub>2</sub> Me	H	Me	H
79	OTos	4-CONMe <sub>2</sub>	H	Me	H
80	OTos	4-COMe	H	Me	H
81	OTos	4-CH=NPh	H	Me	H
82	OTos	4-N=CHMe <sub>2</sub>	H	Me	H
83	OTos	4-CH=NOH	H	Me	H
84	OTos	4、5-(-N=CH=CH=CH-)		Me	H
85	OTos	4、5-(-N=CH-NH-)		Me	H
86	OTos	H	H	Me	Me
87	OTos	3-Me	H	Me	Me
88	OTos	3-Me	4-Me	Me	Me
89	OTos	3-Me	4-Cl	Me	Me
90	OTos	3-Me	4-OMe	Me	Me
91	OTos	3-CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	Me
92	OTos	3-アセチレン	H	Me	Me
93	OTos	4-CH <sub>2</sub> Cl	H	Me	Me
94	OTos	4-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	Me
95	OTos	4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Me	Me
96	OTos	4-(2-ピリジル)	H	Me	Me
97	OTos	4-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	Me
98	OTos	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	Me
99	OTos	4-プロパルギルオキシ	H	Me	Me
100	OTos	4-NMe <sub>2</sub>	H	Me	Me
101	OTos	4-アセチルオキシ	H	Me	Me
102	OTos	4-フェニルアゾ	H	Me	Me
103	OTos	4-アセチルアミノ	H	Me	Me
104	OTos	4-NO <sub>2</sub>	H	Me	Me
105	OTos	4-CN	H	Me	Me
106	OTos	4-CO <sub>2</sub> Me	H	Me	Me
107	OTos	4-CO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	Me	Me
108	OTos	4-COMe	H	Me	Me
109	OTos	4-CH=NPh	H	Me	Me
110	OTos	4-N=CHMe <sub>2</sub>	H	Me	Me
111	OTos	4-CH=NOH	H	Me	Me
112	OTos	4、5-(-N=CH=CH=CH-)		Me	Me
113	OTos	4、5-(-N=CH-NH-)		Me	Me

表中、OTosはOSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-pを表す

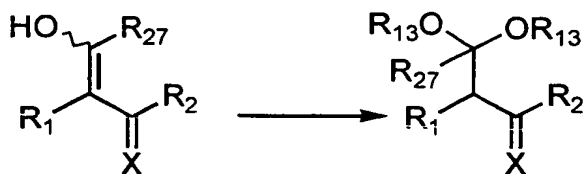
用いるアルコール $R_{12}OH$ としては、具体的には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、2-クロロエタノール、1, 1, 1-トリフルオロエタノール、ベンジルアルコール、アリルアルコール、シクロヘキサノール等を例示することができる。また、オルトエステル $R_{13}C(OR_{12})_3$ としては、具体的には、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル、オルト酢酸メチル等を例示することができる。

反応は導入するアルコールを溶媒とするか、又はベンゼン、トルエン、クロルベンゼン等の酸に不活性溶媒中に導入するアルコールを1当量以上用いて、酸触媒存在下、室温から溶媒の還流温度で行なわれる。得られてくるアクリル酸誘導体(IV)はその立体異性体をほとんど含んでおらず、特に農薬の中間体として有用なE-体のみが生成する特徴を有する。(尚、便宜上E-体とは、二重結合に対して、カルボニル基等と反対側の立体を示す。)

反応は、アセタール誘導体を経て脱アルコールする経路で進行する。従って、アルコールを溶媒として用いない場合、反応系のアルコールを系外に留去しながら反応を行うと効率よく反応が進行する。このアセタール化の反応工程を加速させる目的で一般式 $R_{13}C(OR_{12})_3$ で表されるオルトエステルを触媒量以上共存させることもできる。

反応に用いられる酸としてはプロトン酸、ルイス酸のうち特に限定されず一般的なものが使用できるが、具体的にはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化スズ、塩化鉄、塩化チタン、アルコキシ塩化チタン、アルコキシチタン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、硫酸、またはモノ硫酸カリウム等を例示することができる。特に好ましくはp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等をあげることができる。

反応時間または反応温度等の反応条件を制御することによって中間に生成するアセタール体を単離することができる。(下式)



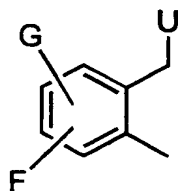
ケトエステル体

アセタール体

例えば、反応温度を60℃付近に抑え、短時間で反応を終えることでアセタール体を単離することができる。また、オルトエステル類を過剰にもしくは溶媒として用いることでも合成することができる。更に、アセタール体から脱離するアルコールを系外に留去せずに反応を行うことによっても合成することができる。アセタール体はケトエステル体の等価体であり、ケトエステル体と同様の反応性を示すばかりではなく、ケトエステル体では通常困難とされるエステルα位のアルキル化等が進行するのでα位の修飾が可能な中間体であり、他の農薬、医薬等の中間体としても有用性の高い化合物といえる。

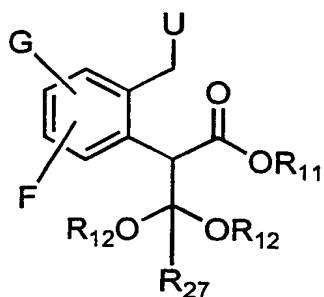
単離したアセタール体を用いても先と同様の反応でアクリル酸誘導体（I I I）へ導くことができる。

本発明に使用されるアセタール体のうち特に、R<sub>1</sub>が下式



（式中、U、G、及びFは前記と同じ基を表す。）で表される基の化合物は、新規化合物であり先に示したように、農薬、医薬の中間体として有用な化合物である。

具体的には以下に示す化合物を例示することができる。



化合物番号	U	F	G	R <sub>11</sub>	R <sub>27</sub>	R <sub>12</sub>
1	Cl	H	H	Me	H	Me
2	Br	H	H	Me	H	Me
3	Cl	3-Me	H	Me	H	Me
4	Cl	3-Me	4-Me	Me	H	Me
5	Cl	3-Me	4-Cl	Me	H	Me
6	Cl	3-Me	4-OMe	Me	H	Me
7	Cl	3-CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
8	Cl	3-アセチレン	H	Me	H	Me
9	Cl	4-CH <sub>2</sub> Cl	H	Me	H	Me
10	Cl	4-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	H	Me
11	Cl	4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Me	H	Me
12	Cl	4-(2-ビリジル)	H	Me	H	Me
13	Cl	4-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
14	Cl	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	H	Me
15	Cl	4-プロパルギルオキシ	H	Me	H	Me
16	Cl	4-NMe <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
17	Cl	4-アセチルオキシ	H	Me	H	Me
18	Cl	4-フェニルアゾ	H	Me	H	Me
19	Cl	4-アセチルアミノ	H	Me	H	Me
20	Cl	4-NO <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
21	Cl	4-CN	H	Me	H	Me
22	Cl	4-CO <sub>2</sub> Me	H	Me	H	Me
23	Cl	4-CONMe <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
24	Cl	4-COMe	H	Me	H	Me
25	Cl	4-CH=NPh	H	Me	H	Me
26	Cl	4-N=CHMe <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
27	Cl	4-CH=NOH	H	Me	H	Me
28	Cl	4、5-(-N=CH=CH=CH-)		Me	H	Me
29	Cl	4、5-(-N=CH-NH-)		Me	H	Me
30	Cl	H	H	Me	Me	Me
31	Cl	3-Me	H	Me	Me	Me
32	Cl	3-Me	4-Me	Me	Me	Me

化合物番号	U	F	G	R <sub>11</sub>	R <sub>27</sub>	R <sub>12</sub>
33	C l	3-Me	4-Cl	Me	Me	Me
34	C l	3-Me	4-OMe	Me	Me	Me
35	C l	3-CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
36	C l	3-アセチレン	H	Me	Me	Me
37	C l	4-CH <sub>2</sub> Cl	H	Me	Me	Me
38	C l	4-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	Me	Me
39	C l	4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Me	Me	Me
40	C l	4-(2-ビリジル)	H	Me	Me	Me
41	C l	4-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
42	C l	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	Me	Me
43	C l	4-プロパルギルオキシ	H	Me	Me	Me
44	C l	4-NMe <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
45	C l	4-アセチルオキシ	H	Me	Me	Me
46	C l	4-フェニルアゾ	H	Me	Me	Me
47	C l	4-アセチルアミノ	H	Me	Me	Me
48	C l	4-NO <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
49	C l	4-CN	H	Me	Me	Me
50	C l	4-CO <sub>2</sub> Me	H	Me	Me	Me
51	C l	4-CO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
52	C l	4-COMe	H	Me	Me	Me
53	C l	4-CH=NPh	H	Me	Me	Me
54	C l	4-N=CMe <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
55	C l	4-CH=NOH	H	Me	Me	Me
56	C l	4、5-(-N=CH=CH=CH-)		Me	Me	Me
57	C l	4、5-(-N=CH-NH-)		Me	Me	Me
58	OTos	H	H	Me	H	Me
59	OTos	3-Me	H	Me	H	Me
60	OTos	3-Me	4-Me	Me	H	Me
61	OTos	3-Me	4-Cl	Me	H	Me
62	OTos	3-Me	4-OMe	Me	H	Me
63	OTos	3-CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
64	OTos	3-アセチレン	H	Me	H	Me
65	OTos	4-CH <sub>2</sub> Cl	H	Me	H	Me
66	OTos	4-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	H	Me
67	OTos	4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Me	H	Me
68	OTos	4-(2-ビリジル)	H	Me	H	Me
69	OTos	4-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
70	OTos	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	H	Me
71	OTos	4-プロパルギルオキシ	H	Me	H	Me
72	OTos	4-NMe <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
73	OTos	4-アセチルオキシ	H	Me	H	Me
74	OTos	4-フェニルアゾ	H	Me	H	Me
75	OTos	4-アセチルアミノ	H	Me	H	Me
76	OTos	4-NO <sub>2</sub>	H	Me	H	Me

化合物番号	U	F	G	R <sub>11</sub>	R <sub>27</sub>	R <sub>12</sub>
77	OTos	4-CN	H	Me	H	Me
78	OTos	4-CO <sub>2</sub> Me	H	Me	H	Me
79	OTos	4-CONMe <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
80	OTos	4-COMe	H	Me	H	Me
81	OTos	4-CH=NPh	H	Me	H	Me
82	OTos	4-N=CHMe <sub>2</sub>	H	Me	H	Me
83	OTos	4-CH=NOH	H	Me	H	Me
84	OTos	4, 5-(-N=CH=CH=CH-)		Me	H	Me
85	OTos	4, 5-(-N=CH-NH-)		Me	H	Me
86	OTos	H	H	Me	Me	Me
87	OTos	3-Me	H	Me	Me	Me
88	OTos	3-Me	4-Me	Me	Me	Me
89	OTos	3-Me	4-Cl	Me	Me	Me
90	OTos	3-Me	4-OMe	Me	Me	Me
91	OTos	3-CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
92	OTos	3-アセチレン	H	Me	Me	Me
93	OTos	4-CH <sub>2</sub> Cl	H	Me	Me	Me
94	OTos	4-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	Me	Me
95	OTos	4-(4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	H	Me	Me	Me
96	OTos	4-(2-ビリジル)	H	Me	Me	Me
97	OTos	4-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
98	OTos	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	Me	Me
99	OTos	4-プロパルギルオキシ	H	Me	Me	Me
100	OTos	4-NMe <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
101	OTos	4-アセチルオキシ	H	Me	Me	Me
102	OTos	4-フェニルアゾ	H	Me	Me	Me
103	OTos	4-アセチルアミノ	H	Me	Me	Me
104	OTos	4-NO <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
105	OTos	4-CN	H	Me	Me	Me
106	OTos	4-CO <sub>2</sub> Me	H	Me	Me	Me
107	OTos	4-CO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
108	OTos	4-COMe	H	Me	Me	Me
109	OTos	4-CH=NPh	H	Me	Me	Me
110	OTos	4-N=CHMe <sub>2</sub>	H	Me	Me	Me
111	OTos	4-CH=NOH	H	Me	Me	Me
112	OTos	4, 5-(-N=CH=CH=CH-)		Me	Me	Me
113	OTos	4, 5-(-N=CH-NH-)		Me	Me	Me

表中、OTosはOSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>-pを表す



(構成14)～(構成24)に関して

一般式(V)で表される $\alpha$ -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物をO-アルキル化する際に、特定の塩基及び／又は特定の反応条件を選択することにより、 $\alpha$ -アルコキシメチレンカルボニル化合物が高選択的に得られることを見出した。以下その詳細について説明する。尚、この発明に関しては、 $\alpha$ -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物を $\alpha$ -ヒドロキシイミノカルボニル化合物に置き換えることができる。

本発明においては、前記一般式(V)で表される $\alpha$ -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物を原料化合物として用いる。

前記一般式(V)で表される化合物において、 $R_{28}$ は、それぞれ独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、ウンデシル、セチル、ラウリル基等の直鎖又は分枝の(置換基を有していてもよい)アルキル基、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の(置換基を有していてもよい)シクロアルキル基、ベンゼン環の任意の位置に置換基を有していてもよいフェニル基、又は、ヘテロ環の任意の位置に置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す。

また、前記置換基を有してもよい(アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基又はヘテロ環基)は、同一又は相異なる複数の置換基で置換されてもよい。

かかる置換基としては、例えば、フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子、

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ノニル、デシル基等のアルキル基、フェノキシ、トリルオキシ基等のアリールオキシ基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ基等のアルコキシ基、ベンジルオキシメチル、ベンジルオキシエチル、4-クロロベンジルオキシメチル、3-メチルベンジルオキシメチル、2,4-ジメトキシベンジルオキシメチル基等の置換基を有していてもよいベンジルオキシアルキル基、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、t-ブチルチオ基等のアルキルチオ基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポイキシ

カルボニル、ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、メチルスルフェニル、エチルスルフェニル、プロピルスルフェニル、ブチルスルフェニル基等のアルキルスルフェニル基、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、*t*-ブチルスルホニル基等のアルキルスルホニル基、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル基等のアルコキシアルキル基、フェノキシメチル、フェノキシエチル、トリルオキシメチル、トリルオキシエチル基等の置換基を有していてもよいアリールオキシアルキル基、ピリジルオキシメチル、ピリジルオキシエチル、ピリミジルオキシメチル基等の置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシアルキル基、メチルチオメチル、メチルチオエチル、メチルチオプロピル、エチルチオメチル、2-エチルチオエチル、3-エチルチオプロピル基等のアルキルチオアルキル基、フェニルチオメチル、フェニルチオエチル、トリルチオメチル、トリルチオエチル基等の置換基を有していてもよいアリールチオアルキル基、ピリジルチオメチル、ピリジルチオエチル、ピリミジルチオメチル基等の置換基を有していてもよいヘテロチオアルキル基、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基、フェニル、4-クロロフェニル、2-メチルフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3-ブロモフェニル、3-ニトロフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル基等の置換基を有していてもよいフェニル基、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル基等のアルケニル基、エチニル、プロピニル基等のアルキニル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、水酸基等を挙げることができる。

かかる  $R_{28}$  としては、より具体的には、クロロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル基等のハロアルキル基、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル基等のアルコキシアルキル基、メチルチオメチル、メチルチオエチル、メチルチオプロピル、メチルチオブチル、エチルチオメチル、エチルチオエチル、エチルチオプロピル、エチルチオブチル、プロピルチオメチル、プロピ

ルチオエチル基等のアルキルチオアルキル基、メチルスルフェニルメチル、メチルスルフェニルエチル、メチルスルフェニルプロピル、メチルスルフェニルブチル、エチルスルフェニルメチル、エチルスルフェニルエチル、エチルスルフェニルプロピル、エチルスルフェニルブチル、プロピルスルフェニルメチル、プロピルスルフェニルエチル基等のアルキルスルフェニルアルキル基、メチルスルホニルメチル、メチルスルホニルエチル、メチルスルホニルプロピル、メチルスルホニルブチル、エチルスルホニルメチル、エチルスルホニルエチル、エチルスルホニルプロピル、エチルスルホニルブチル、プロピルスルホニルメチル、プロピルスルホニルエチル基等のアルキルスルホニルアルキル基、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルプロピル、エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルプロピル、プロポキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルエチル基等のアルコキシカルボニルアルキル基、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル基等のシクロアルキルアルキル基、フェニルメチル、2-クロロフェニルメチル、3-ブロモフェニルメチル、2, 5-ジメチルフェニルメチル、3-ニトロフェニルメチル、2-フルオロ、エチルフェニルメチル、フェニルエチル、4-クロロフェニルデチル、3, 5-ジブロモフェニルエチル、フェニルプロピル基等の置換基を有していてもよいフェニルアルキル基、2-フリルメチル、3-フリルメチル、2-フリルエチル、3-フリルエチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-チアゾリルメチル、4-チアゾリルメチル、5-チアゾリルメチル、2-オキサゾリルメチル、4-オキサゾリルメチル、5-オキサゾリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、5-ピリジルメチル、5-クロロ-2-ピリジルメチル、2-ピリジリエチル、2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル、5-イミダゾリルメチル等のヘテロ環基で置換されたアルキル基、2-シアノメチル、シアノエチル、シアノプロピル基等のシアノアルキル基、 $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルエチル基等のナフチルアルキル基、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソプロペニル、

クロチル基等のアルケニル基、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル基等のアルキニル基、シクロプロピル、2-フルオロシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、2-クロロシクロプロピル、ジクロロシクロプロピル、ジブロモシクロプロピル、シクロペンチル、メチルシクロペンチル、ジメチルシクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル基等の置換基を有していてもよいシクロヘキシル基、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジブロモフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3-メチル-5-ニトロフェニル、2-フルオロ-6-クロロフェニル、2-エチルフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、2-エトキシカルボニルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、2-クロロメチルフェニル、2-メトキシカルボニルメチルフェニル、2-エトキシカルボニルフェニル、2-ジメチルアミノカルボニルフェニル、2-メチルアミノカルボニルフェニル、3-エチルアミノカルボニルフェニル、2-フェニルメチルフェニル、2-シアノメチルフェニル、2-ニトロメチルフェニル、3-プロペニルフェニル、4-プロピニルフェニル、2-ジメトキシメチルフェニル、2-(2'-シンナミル)フェニル、2-(5'-フェノキシ)フェノキシフェニル、2-フェノキシフェニル、2-{{6'-(2"-シアノフェニル)ピリミジン-2'-イル}フェノキシ、2-(2-ピリジルオキシメチル)フェニル、2-(3'-ピリジルオキシメチルフェニル)、2-(4'-ピリジルオキシメチル)フェニル、2-[(5'-クロロピリジン-2'-イル)オキシメチル]フェニル、2-[(5'-トリフルオロメチルピリジン-2'-イル)オキシメチル]フェニル、2-(3'-ピリダジニルオキシメチル)フェニル、2-(4'-ピリダジニルオキシメチル)フェニル、2-[(5'-イソプロピル-ピリダジン-3'-イル)オキシメチル]フェニル、2-(4'-ピリミジニルオキシメチル)フェニル、2-(2'-ピリミジニルオキシメチル)フェニル、2-[(2'-イソプロポキシー-6-トリフルオロメチル-ピリミジン-4'-イル)オキシメチルフェニル基等の2-6員環ヘテロイルオキシメチルフェニル基、2-(2'-イミダゾリルオキシメチル)フェニル、2-(4'-イミダゾリルオキシメチル)フェニル、2-(5'

ーイミダゾリルオキシメチル) フェニル、2-(3'-ピラゾリルオキシメチル) フェニル、2-(4'-ピラゾリルオキシメチル) フェニル、2-(2'-オキサゾリルオキシメチル) フェニル、2-(4'-オキサゾリルオキシメチル) フェニル、2-(5'-オキサゾリルオキシメチル) フェニル、2-(3'-チアゾリルオキシメチル) フェニル、2-(4'-チアゾリルオキシメチル) フェニル、2-(5'-チアゾリルオキシメチル) フェニル、2-(3'-イソオキサゾリルオキシメチル) フェニル、2-(4'-イソオキサゾリルオキシメチル) フェニル、2-(5'-イソオキサゾリルオキシメチル) フェニル、2-(3'-イソチアゾリルオキシメチル) フェニル、2-(4'-イソチアゾリルオキシメチル) フェニル、2-(5'-イソチアゾリルオキシメチル) フェニル等の2-5員環ヘテロイルオキシメチルフェニル基等の置換基を有していてもよいフェニル基、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル等の5員環ヘテロ環基、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、2-ピラニル、3-ピラニル、4-ピラニル、5-ピラニル、2-チアニル、3-チアニル、4-チアニル、5-チアニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、3-ピリミジニル、4-ピリミジニル、2-ジオキサニル、3-ジオキサニル、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、ピペラジン-2-イル、ピペリジン-2-イル等の6員環ヘテロ環基を挙げることができる。

R<sub>29</sub>は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6のアルキル基、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の炭素数3~8のシクロアルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ基等の炭素数1~6のアルコキシ基、水酸基、アミノ基、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチル

アミノ、フェニルアミノ、4-クロロフェニルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ基等の  $\text{NHr}_1$  で表される基、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジフェニルアミノ、ジ(4-クロロフェニル)アミノ、メチルエチルアミノ、メチルフェニルアミノ、アセチルメチルアミノ、ベンゾイルメチルアミノ基等の  $\text{Nr}_2\text{r}_3$  で表される基、ベンゼン環の任意の位置に置換基を有していてもよいフェニル基、又はヘテロ環の任意の位置に置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す。また、前記置換基を有してもよいフェニル基又はヘテロ環基は、同一又は相異なる複数の置換基で置換されてもよい。

前記フェニル基又はヘテロ環基の置換基としては、前記  $\text{R}_{28}$  が置換基を有していてもよいフェニル基又はヘテロ環基の場合の当該置換基として例示したものを同様に例示することができる。

また、 $\text{R}_{28}$  と  $\text{R}_{29}$  は一緒になって、3～6の飽和又は不飽和の炭素環、あるいは、環内に酸素原子、窒素原子あるいは硫黄原子を有する5もしくは6員の飽和又は不飽和のヘテロ環を形成していてもよい。

一般式(VI-1)で表される化合物は、有機溶媒及び水からなる2層系混合溶媒中、相間移動触媒及び所定の塩基の存在下で、一般式(V)で表される化合物をO-アルキル化することにより製造することができる。

前記一般式(VI-1)において、 $\text{R}_{28}$ 、 $\text{R}_{29}$ 、及び $\text{R}_{12}$ は前記と同じ意味を表す。

この反応は、有機溶媒と水との2層系混合溶媒で行うのが好ましい。有機溶媒としては、水と混ざり合わない溶媒であって、前記一般式(I)を溶解させる溶媒が好ましい。例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、ノナン等の脂肪族炭化水素、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、オクタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、メチルセルソルブ等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等

のケトン類等が挙げられる。これらの有機溶媒の水との混合割合は、通常 1 : 100 ~ 100 : 1 の範囲内が好ましい。

この反応においては、塩基として、リチウムをのぞくアルカリ金属の水酸化物、リチウムをのぞくアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩を用いる。

かかるアルカリ金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物及びアルカリ土類金属の炭酸塩としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム等を用いることができる。

上記反応においては、塩基の使用量は、前記一般式 (V) で表される化合物 1 モル当量に対し、1 ~ 2 モル当量程度が好ましい。

この反応に用いられるアルキル化剤としては、一般式： $(R_{12}O)_2SO_2$ （ここで、 $R_{12}$  は前記と同じ意味を表す。）表されるアルキル硫酸や、一般式： $R_{12}-U$ （ここで、 $R_{12}$ 、及び  $U$  は前記と同じ意味を表す。）で表されるハロゲン化アルキル等を挙げることができる。

かかるアルキル化剤としては、より具体的には、例えば、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸等の硫酸エステル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭素化エチル、ヨウ化プロピル、臭素化プロピル、ヨウ化イソプロピル、臭素化イソプロピル、ヨウ化ブチル、臭素化ブチル、*t*-ブチルブロマイド、1-ブロモペンタン、1-ブロモヘキサン等を挙げることができる。

また、相間移動触媒としては、18-クラウン-6、アザクラウン、チアクラウン等のクラウンエーテル類、クリプタント、イオノフォア、

テトラブチルホスホニウムクロリド、テトラブチルホスホニウムブロマイド、ベンジルトリメチルホスホニウムクロリド、ベンジルトリメチルホスホニウムブロマイド等のホスホニウム塩、ベンジルトリアルキルアンモニウムハライド又はベンジルトリアルキルアンモニウムハイドロキサイド等の第四級アンモニウム塩を用いることができる。

これらのうち、第四級アンモニウム塩を用いるのが好ましい。かかる第四級アンモニウム塩としては、例えばベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベン

ジルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリメチルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリエチルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリプロピルアンモニウムクロリド、ベンジルトリプロピルアンモニウムブロミド、ベンジルトリプロピルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリプロピルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリブチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリブチルアンモニウムハイドロサルファイド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムハイドロキサイド、テトラブチルアンモニウムハイドロサルファイド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、トリオクチルメチルアンモニウムブロミド、トリオクチルメチルアンモニウムハイドロサルファイド、トリオクチルメチルアンモニウムハイドロキサイド等を用いることができる。

これらの内、ベンジルトリアルキルアンモニウムハイドロキサイド、テトラアルキルアンモニウムハイドロキサイドは、塩基及び相間移動触媒として用いることができるので特に好ましい。

相間移動触媒の使用量は、前記一般式(V)で表される化合物1モル当量に対し、0.001～10モル当量程度が好ましい。反応は、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～用いる溶媒の沸点までの温度範囲で円滑に進行する。反応時間は、通常数分～24時間程度である。

前記一般式(V)で表される化合物をO-アルキル化する反応は、水層における塩基濃度が10重量%以下、より好ましくは6重量%以下、あるいは前記一般式(V)で表される化合物の塩濃度を10重量%以下に制御しながら、有機溶媒と水からなる2層系混合溶媒中で行う。

この反応は、例えば以下の(a)～(d)に示すいずれかの方法で行うことができる。

(a)所定量の塩基(及び相間移動触媒)の水溶液と、所定量の前記一般式(V)



で表される化合物（及び相間移動触媒）の有機溶媒溶液とを混合し、攪拌しながら所定量のアルキル化剤を滴下する方法。

（b）所定量の前記一般式（V）で表される化合物及びアルキル化剤（及び相間移動触媒）の有機溶媒中に、所定量の塩基（及び相間移動触媒）の水溶液を滴下する方法。

（c）所定量の相間移動触媒とアルキル化剤を含有する有機溶媒及び水からなる2層系混合溶媒中に、所定量の前記一般式（V）で表される化合物の有機溶媒溶液と、所定量の塩基の水溶液とを同時に滴下する方法。

（d）所定量の前記一般式（V）で表される化合物の塩及び相間移動触媒の水溶液中に、所定量のアルキル化剤の有機溶媒溶液を滴下する方法、

以上のように、用いる塩基の種類及び水層中の塩基濃度を制御することにより、一般式（V I - 1）で表される（E）－アルコキシメチレンカルボニル化合物を高選択的に製造することができる。（尚、便宜上化合物（V I - 1）及び（V I - 2）における二重結合に対する立体の表記として、カルボニル基と反対側の立体配置を（E）－体とし、カルボニル基と同じ側の立体を（Z）－体とする。）

一般式（V I - 2）で表される化合物は、有機溶媒及び水からなる2層系混合溶媒中、相間移動触媒及び所定の塩基の存在下で、一般式（V）で表される化合物をO－アルキル化することにより製造することができる。

前記一般式（V I - 2）において、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 及び $R_{12}$ は前記と同じ意味を表す。

この反応は、有機溶媒と水との2層系混合溶媒で行うのが好ましい。有機溶媒としては、水と混ざり合わない溶媒であって、前記一般式（V）を溶解させる溶媒が好ましい。かかる有機溶媒としては、前記一般式（V I - 1）を製造する際に用いられる溶媒として好ましいものとして列記したものを同様に使用することができる。有機溶媒の水との混合割合は、通常1：100～100：1の範囲内が好ましい。

この反応においては、塩基として、水酸化リチウム又は炭酸リチウムを用いる。この反応においては、塩基の使用量は、前記一般式（V）で表される化合物1モル当量に対し、1～2モル当量程度が好ましい。

この反応に用いられるアルキル化剤としては、一般式： $(R_{12}O)_2SO_2$ （ここで、 $R_{12}$ は前記と同じ意味を表す。）表されるアルキル硫酸や、一般式： $R_{12}-U$ （ここで、 $R_{12}$ 及び $U$ は前記と同じ意味を表す。）で表されるハロゲン化アルキル等を挙げることができる。

かかるアルキル化剤及び相間移動触媒としては、より具体的には、前記一般式（VI-1）を製造する際に用いることができるものとして例示したものと同様なものを用いることができる。アルキル化剤の使用量は、前記一般式（I）で表される化合物1モル当量に対し、1～2倍モル程度が好ましい。また、相間移動触媒の使用量は、前記一般式（V）で表される化合物1モル当量に対し、0.001～10モル当量程度が好ましい。反応は、 $-10^{\circ}C$ ～用いる溶媒の沸点までの温度範囲で円滑に進行する。反応時間は、通常数分～24時間程度である。

前記一般式（V）で表される化合物をO-アルキル化する反応は、水層における塩基濃度を5重量％以上に制御しながら、有機溶媒と水からなる2層系混合溶媒中で行う。

この反応は、例えば以下の（a）～（d）に示すいずれかの方法で行うことができる。

（a）所定量の塩基（及び相間移動触媒）の水溶液と、所定量の前記一般式（V）で表される化合物（及び相間移動触媒）の有機溶媒溶液とを混合し、攪拌しながら所定量のアルキル化剤を滴下する方法。

（b）所定量の前記一般式（V）で表される化合物及びアルキル化剤（及び相間移動触媒）の有機溶媒中に、所定量の塩基（及び相間移動触媒）の水溶液を滴下する方法。

（c）所定量の相間移動触媒とアルキル化剤を含有する有機溶媒及び水からなる2層系混合溶媒中に、所定量の前記一般式（V）で表される化合物の有機溶媒溶液と、所定量の塩基の水溶液とを同時に滴下する方法。

（d）所定量の前記一般式（V）で表される化合物の塩及び相間移動触媒の水溶液中に、所定量のアルキル化剤の有機溶媒溶液を滴下する方法、

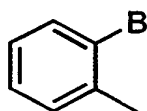
以上のようにして、用いる塩基の種類及び水層中の塩基濃度を制御することにより、一般式（VI-2）で表される（Z）-アルコキシメチレンカルボニル化

合物又は（Z）－アルコキシイミノカルボニル化合物を高選択的に製造することができる。

（構成25）～（構成26）に関して

フェニル酢酸エステル誘導体等の一般式（V I I）で表される化合物をシリル化し、ケテンシリルアセタール等を合成する際生成するトリフルオロメタンスルホン酸等の塩を除去した後に、オルトギ酸エステルをルイス酸の存在下、反応させることで目的とするフェニル酢酸エステル誘導体等の一般式（X I I）で表される化合物を高選択的かつ高収率で製造することができる。

この製造方法に用いられる一般式（V I I）で表わされる化合物中、 $R_1$ 及び $R_2$ は前記と同じ基を表す。中でも、 $R_1$ が下式



（式中Bは、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロアルキル基、置換基を有してもよいアリールスルホニルオキシアルキル基、または置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシアルキル基を表わす。）で表される基であり、 $R_2$ が $OR_{23}$ （ $R_{23}$ は低級アルキル基を表す。）で表される基であり、Bと $R_{23}$ は一緒になって結合して環を形成してもよい基である化合物を用いた場合、この製造方法は効果がある。

式中Bは、具体的には、メチル基、メトキシ基、クロルメチル基、メタンスルホニルオキシメチル基、p－トルエンスルホニルオキシメチル基等を例示することができる。式中、 $R_{23}$ は、具体的には、メチル基、エチル基、イソプロピル基、t－ブチル基等を例示することができる。

一般式（V I I）で表されるフェニル酢酸エステル誘導体等を一般式（X）で表わされるケテンシリルアセタール体等に変換する方法は、一般式（V I I I）で表わされる3級アミンを塩基として用い、一般式（I X）で表わされるシリルトリフラートをシリル化剤に用いケテンシリルアセタール体に変換する方法が、特にBとしてハロアルキル基等の反応活性な官能基を有する場合、有効である。

一般式 (V I I I) で表わされる 3 級アミン中、 $R_{16} \sim R_{18}$  は同一または異なっているとしてもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。具体的には、エチル基、プロピル基、ブチル基、またはベンジル基等を例示することができる。更にこれらの組み合わせとして、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を例示することができる。これらのアミンはトリフルオロメタンスルホン酸シリルエステルに対して通常 1 等量用いる。

一般式 (I X) で表わされる化合物中、 $R_{19} \sim R_{21}$  は同一または異なっているとしてもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。具体的には、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、 $t$ -ブチル基またはベンジル基等を例示することができる。更に組み合わせとして、トリメチルシリルトリフレート、ジメチルフェニルシリルトリフレート、トリイソプロピルシリルトリフレート、または  $t$ -ブチルジメチルシリルトリフレート等を例示することができる。これらのシリルエステルは、通常フェニル酢酸に対して 1 ~ 1.5 等量用い、好ましくは 1 ~ 1.2 等量用いる。

反応は、0℃ ~ 室温で行われるが、化合物の安定性等を考慮すると、0℃で行う方がこのましい。反応の溶媒として、生成するトリフルオロメタンスルホン酸の塩を取り除くために、トルエン等の炭化水素、ジエチルエーテル等のエーテル類が好ましく用いられる。

トリフルオロメタンスルホン酸の塩を取り除く方法としては、特に限定はされないが、例えば、反応系から遊離した塩を注射器で系外に吸い出す方法、または分液する方法等を例示することができる。一般式 (X) で表わされるシリルエーテルは水分に対して不安定であるため、これらの操作は外気を遮断した不活性ガス中で行うのが好ましい。しかし、シリル基が  $t$ -ブチルジメチル基のような嵩高い置換基である場合には、空気中で分液等の操作を行うこともできる。

本発明において一般式 (X) で表わされるケテンシリルアセタールから一般式 (X I I) のフェニル酢酸エステル誘導体等のアルコキシメチレン化合物に導くためには、ルイス酸存在下、一般式 (X I) で表わされるオルトギ酸エステルと縮合させる方法が好ましい。

本発明において、反応を促進し、反応の選択性を高めるために添加するルイス酸類としては、例えばハロゲン化チタン、ハロゲン化アルミニウム、ハロゲン化ホウ素、ハロゲン化鉄、ハロゲン化鉛、ハロゲン化亜鉛等のハロゲン化金属類を、またはジクロロチタンジイソプロポキシドのような部分的に低級アルコキシ基で置換されたハロゲン化金属等を例示することができる。本発明において添加するルイス酸類は、上記のルイス酸類の中から適宜選ばれ、単独または混合して使用される。上記のルイス酸類の量は、特に限定されるものではなく、反応がスムーズに行われる適量を用いればよいが、ケテンシリルアセタール1モルに対して1モルの添加によって所望の反応が好ましく促進され、更に過剰量を用いても反応の好ましい促進を期待できる。

一般式 (X I) で表わされるオルトギ酸エステル中、 $R_{12}$  は前記と同じ基を表す。

アルコキシメチレン化反応に用いる溶媒としては、具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類を例示することができる。これらの溶媒は反応において適宜選ばれ、単独又は混合して使用される。溶媒の使用量は特に限定されるものでなく、できるだけ均一な反応を行いうる程度の量で良く、必要量又は適量以上に使用する必要はない。反応に使用される溶媒量 (リットル) は例えば、通常の等モル反応における原料物質の全添加量に対し、2 から 20 リットル/kg 程度であり、更に好ましくは 4 から 8 リットル/kg 等を例示することができる。

(構成 27) ~ (構成 28) に関して

本発明の製造方法の出発原料となるイソクロマノン化合物 (X I I I) は市販されており、また、例えば E P. 9 3 6 2 2 0 号公報及び特開平 1 1 - 2 7 9 1 6 9 号公報等に記載された方法により容易に製造することができる。

式中、 $R_{24}$  は、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 アルコキシ基、C 1 - 6 ハロアルキル基又は C 1 - 6 アルコキシカルボニ

ル基を表し、 $n$ は0又は1～4の整数を表し、 $n$ が2以上のとき、 $R_{26}$ は同一でも相異なっているもよい基を表す。 $n$ が1以上の場合その置換位置は特に制限されない。

$R_{24}$ として具体的には、ニトロ基、シアノ基、フッ素原子、クロル原子、ブrom原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基等のC 1－6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、トリフルオロメトキシ基等のC 1－6のアルコキシ基、クロロエチル基、フルオロエチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、ジフロロメチル基等のC 1－6ハロアルキル基、メトキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基等のC 1－6アルコキシカルボニル基等を例示することができる。

一般式(X I V)で表される $\alpha$ -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物は、一般式(X I I I)で表されるイソクロマノン化合物に、不活性溶媒中で、ホルミル化剤を作用させることにより得ることができる。

この反応に用いることのできるホルミル化剤としては、例えばギ酸エステル、オルトギ酸エステル等を例示することができる。

かかるギ酸エステルとしては、例えばギ酸メチル、ギ酸エチル、ギ酸プロピル、ギ酸イソプロピル、ギ酸ブチル及びギ酸  $t$ -ブチル等が挙げられる。かかるホルミル化剤の使用量は、一般式(X I I I)で表される化合物1モル当量に対し、1～2当量程度が好ましい。

このギ酸エステルを用いるホルミル反応においては、ギ酸エステル及び塩基の存在下に行うのが好ましい。用いられる塩基としては、例えばリチウムメトキシド、ロチウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム  $t$ -ブトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド、マグネシウムメトキシド、マグネシウムエトキシド、カルシウムメトキシド、カルシウムエトキシド等のアルカリ土類金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の有機リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム等の炭酸塩、水

酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、DBU等の有機塩基を挙げることができる。塩基の使用量は、通常一般式(X I I I) 1モル当量に対し、1～3当量の範囲が好ましい。

また塩基を用いる場合においては、反応系にさらにチタニウム化合物を添加すると反応がより円滑に進行する。かかるチタニウム化合物としては、四塩化チタニウム等のチタニウムのハロゲン化物、テトラメトキシチタニウム、テトラエトキシチタニウム、テトライソプロポキシチタニウム、テトラブトキシチタニウム等のチタニウムのアルコキシド等を用いることができる。チタニウム化合物の添加量は、一般式(X I I I) で表される化合物1モル当量に対し、0.01モル当量～2倍モル当量程度である。

この反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、メチルセルソルブ等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾニトリル等の芳香族炭化水素、ペンタン、ヘキサン、オクタン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素等が挙げられる。

これらの内、本発明においては次のO-アルキル化反応を連続的にできる点から、水と混じりあわず、かつ一般式(X I I I) で表される化合物を溶解する有機溶媒、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロルベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族炭化水素の使用が特に好ましい。

次いで、得られた一般式(X I V) で表されるヒドロキシメチレン化合物にアルキル化剤を作用させることにより、一般式(X V) で表される $\alpha$ -アルコキシメチレンカルボニル化合物を得ることができる。

この反応に用いられる有機溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ペンタン、ヘキサ

ン、ヘプタン、オクタン、ノナン等の脂肪族炭化水素、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、オクタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、メチルセルソルブ等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等のエステル類、メチルイソブチルケトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン等を挙げることができる。

またこの反応は、一般式 (X I V) で表される化合物を単離することなく、水-有機溶媒の2層系で、塩基、相間移動触媒及びアルキル化剤の存在下に行うのが好ましい。この場合、前記一般式 (X I V) を製造する際に用いられた溶媒が水と混じり合わない有機溶媒の場合には、そのままこの反応に用いることができる。

この反応に用いられる塩基としては、例えば、アルカリ金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩等を用いることができる。

かかるアルカリ金属の水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物、アルカリ土類金属の炭酸塩の具体例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム等が挙げられる。

上記反応においては、塩基の使用量は、前記一般式 (X I I I) で表される化合物1モル当量に対し、1~2モル当量程度が好ましい。

この反応に用いられるアルキル化剤としては、一般式:  $(R_{12}O)_2SO_2$  (ここで、 $R_{12}$ は前記と同じ基を表す。) 表されるアルキル硫酸や、一般式:  $R_{12}-U$  (ここで、 $R_{12}$ 及び $U$ は前記と同じ意味を表す。) で表されるハロゲン化アルキル等を挙げることができる。

かかるアルキル化剤としては、より具体的には、例えばジメチル硫酸、ジエチル硫酸等の硫酸エステル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭素化エチル、ヨウ化プロピル、臭素化プロピル、ヨウ化イソプロピル、臭素化イソプロピル、ヨウ化ブチル、臭素化ブチル、*t*-ブチルブロマイド、1-ブロモペンタン、1-ブロモヘキサン等を挙げることができる。



また相間移動触媒としては、18-クラウン-6、アザクラウン、チアクラウン等のクラウンエーテル類、クリプタント、イオノフォア、テトラブチルホスホニウムクロライド、テトラブチルホスホニウムブロマイド、ベンジルトリメチルホスホニウムクロリド、ベンジルトリメチルホスホニウムブロマイド等のホスホニウム塩、ベンジルトリアルキルアンモニウムハライド又はベンジルトリアルキルアンモニウムハイドロキサイド等の第四級アンモニウム塩等を用いることができる。

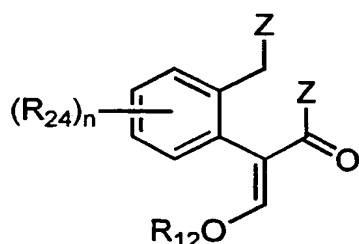
これらの内、第四級アンモニウムハライド又は第四級アンモニウムハイドロキサイドを用いるのが好ましい。かかる第四級アンモニウム塩としては、例えばベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリメチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリメチルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリエチルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリプロピルアンモニウムクロリド、ベンジルトリプロピルアンモニウムブロミド、ベンジルトリプロピルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリプロピルアンモニウムハイドロサルファイド、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリブチルアンモニウムハイドロキサイド、ベンジルトリブチルアンモニウムハイドロサルファイド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムハイドロキサイド、テトラブチルアンモニウムハイドロサルファイド、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、トリオクチルメチルアンモニウムブロミド、トリオクチルメチルアンモニウムハイドロサルファイド、トリオクチルメチルアンモニウムハイドロキサイド等を用いることができる。

相間移動触媒の使用量は、前記一般式(XIV)で表される化合物1モル当量に対し、0.001~10モル当量程度が好ましい。反応は、-10℃~用いる溶媒の沸点までの温度範囲で円滑に進行する。反応時間は、通常数分~24時間程度である。

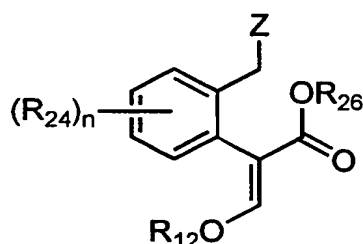
前記一般式(XIV)で表される化合物をO-アルキル化する方法としては、

例えば、(a)所定量の塩基（及び相間移動触媒）の水溶液と、所定量の前記一般式（X I V）で表される化合物（及び相間移動触媒）の有機溶媒溶液とを混合し、攪拌しながら所定量のアルキル化剤を滴下する方法、(b) 所定量の前記一般式（X I V）で表される化合物及びアルキル化剤（及び相間移動触媒）の有機溶媒中に、所定量の塩基（及び相間移動触媒）の水溶液を滴下する方法、及び(c) 所定量の相間移動触媒とアルキル化剤を含有する有機溶媒及び水からなる2層系混合溶媒中に、所定量の前記一般式（X I V）で表される化合物の有機溶媒溶液と、所定量の塩基の水溶液とを同時に滴下する方法等が挙げられる。

一般式（X V）で表される化合物は、ハロゲン化剤等を作用させることにより農薬、医薬の製造に有用な下式で示すアクリル酸誘導体（X V I）及び（X V I I）と導くことができる。



一般式（X V I）



一般式（X V I I）

一般式（X V I）中 $R_{24}$ 、 $R_{12}$ 、及び $n$ は前記と同じ基を表し、 $Z$ はハロゲン原子を表す。また、一般式（X V I I）中、 $R_{24}$ 、 $R_{12}$ 、 $n$ 、及び $Z$ は前記と同じ基を表し、 $R_{26}$ は、置換基を有していてもよいアルキル基を表す。 $R_{26}$ としては、具体的には、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロヘキシル基、ベンジル基、クロロエチル基等を例示例示することができる。

一般式（X V I）で表される化合物は、前記一般式（X V）で表される化合物にハロゲン化剤を作用させることにより得ることができる。

前記ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキザリルクロリド、ホスゲン、塩素、臭素、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン等が挙げられる。これらハロゲン化剤の使用量は、前記一般式（X V）で表される化合物1モル当量に対し、2～10当量程度が好ましい。

又この場合においては、反応系に触媒量のDMF、ピリジン等を添加すると、

反応がより円滑に進行する場合がある。反応温度は、通常室温から用いられる溶媒の沸点間での温度範囲である。

この反応において、アルキル化剤が反応系内に残存する場合には、収率よく一般式 (X V I I) で表される化合物が得られない場合がある。かかる場合には、ハロゲン化剤を反応させる前に、予め一般式 (X V) で表される化合物を含む反応液 (2 層系)、あるいは予め前記一般式 (X V) で表される化合物を含む反応液から分取して得られる有機溶液から未反応のアルキル化剤を除去しておくのが好ましい。

未反応のアルキル化剤は、例えば前記一般式 (X V) で表される化合物を含む溶液を加熱して熱分解させることにより除去することができる。又、アルキル化剤が低沸点物の場合には、前記一般式 (X V) で表される化合物を含む反応液から留去することもできる。

更に、一般式 (X V) で表される化合物を含む有機溶液を分取し、減圧濃縮 (共沸脱水) した後、別の有機溶媒の溶液とし、そのものにハロゲン化剤を作用させることもできる。

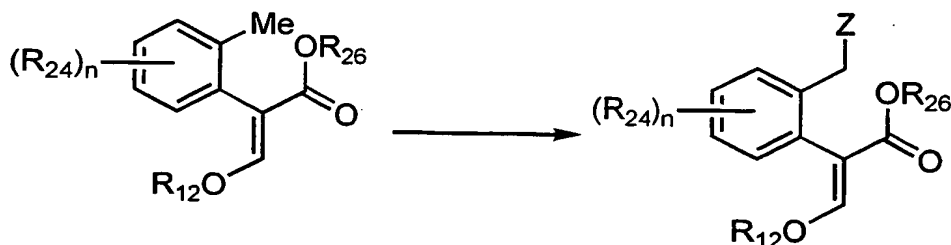
次いで、得られる化合物 (X V I) を単離することなく、適当な溶媒中あるいは式  $R_{26}OH$  で表されるアルコール中で、一般式 (X V I) で表される化合物に式  $R_{26}OH$  で表されるアルコールを作用させることにより、前記一般式 (X V I I) で表されるエステルを得ることができる。

ここで、 $R_{26}OH$  で表されるアルコールとしては、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、tert-ブチルアルコール、ペンチルアルコール、ヘキシルアルコール等を挙げることができる。

又この場合においては、所望によりアルコールと等モル量の塩基を添加するのが好ましい。かかる塩基として、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、ナトリウムエチラート、ナトリウムメチラート等の金属アルコキシドを挙げることができる。金属アルコキシドを用いる場合には、用いるアルコールと同一のアルキル部を有するアルコキシドを用いるのが好ましい。この反応は、室温から用いられる溶媒の沸点までの温度範囲で円滑に進行する。

このようにして得られる一般式 (X V I I) で表される化合物は、例えば、EP-178826、EP-370629、EP-414153、EP-460575、WO92/18494、WO90/07493、EP-586393、WO94/08968、特開昭63-216848、特開昭61-106538号公報等に記載された農園芸用殺菌剤、農園芸用殺虫剤等の製造中間体として有用である。

一般式 (X V I I) で表される化合物は、下式に示すよう対応するメチル体をハロゲン化することにより製造することもできる。



例えば、アゾビスイソブチロニトリル（以下AIBNと略す）を開始剤としてN-ブロモスクシンイミドでブロム化する製造方法が知られている。（EP-203606号公報）また、過酸化ベンゾイル（以下BPOと略す）を開始剤としN-ブロモスクシンイミドにて、またAIBNとタングステンランプを用いて臭素にて一般式 (I) に相当する化合物をブロム化する製造方法が知られている。（EP-278595号公報）また、非水系で脱酸剤ポリマーを触媒とし光照射下、臭素にてブロム化する製造方法が知られている。（WO94/05620号公報）

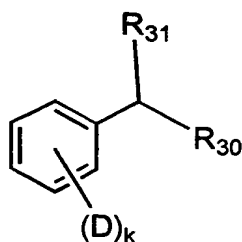
一方、臭素等を用いたラジカルハロゲン化に用いられるラジカル開始剤としては従来からBPO等の有機過酸化物、AIBN等のアゾ化合物が知られている。有機過酸化物は衝撃に対して一般的に不安定であり、火災、爆発の危険性が問題とされているが、アゾ化合物は物理的、化学的にも比較的安定であり、反応操作、輸送および保管中の取り扱いが安全であるほか、一般の過酸化物にみられるような自己誘導分解を起こさず正確に1次反応で分解するため、コントロールが容易であるという特色を有している。

アゾ化合物のうちでも特に最近、反応の選択性等優れた性能を有する化合物が開発されてきた。例えば、特開平 8-127562 号公報には、4'-メチル-2-シアノビフェニルを 2, 2'-アゾビス(4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル)を開始剤として臭素で臭素化を行うと、比較的低温でも反応が進行し、選択的にモノブロム体を合成できることが記載されている。

しかしながら、前記の製造方法においては、N-ブロモスクシンイミドは非常に高価で工業的には好ましくない。又、安価な臭素を用いた場合、工業的に好ましくない光反応であったり、AIBN や BPO をラジカル開始剤とし用いて臭素化反応を行った場合、反応温度が臭素の沸点以上必要であり、安全面、臭素化効率面からも不利であったり、ジブロム体等の副反応が進行し、収率も低下する傾向にあった。また、比較的低温でしかも選択的に反応が進行するラジカル開始剤である 2, 2'-アゾビス(4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル)を用いた場合であっても、反応活性が高いため、反応の進行に伴って生成する臭化水素が、アクリル酸の 2 重結合に付加する副反応が起き収率が低下するという問題があった。

ラジカル開始剤として AIBN などより低温でラジカル分解を起こす 10 時間半減期の温度が臭素の沸点以下であるラジカル開始剤を用い、さらに有機溶媒と水の混合溶媒中で臭素を用いベンジル位をハロゲン化することで安価で制御しやすく安全にかつ収率よく 2-ブロモメチル体を製造する方法を見出した。

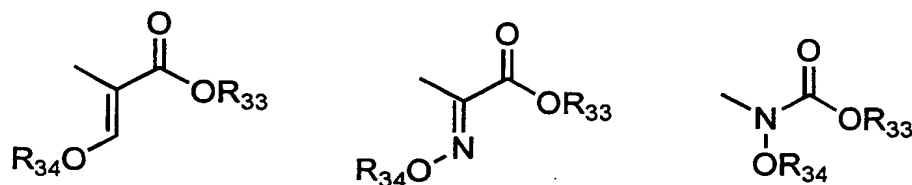
即ち、一般式 (XVII)



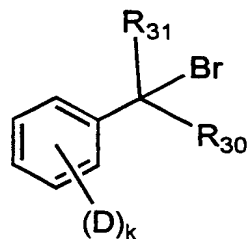
一般式 (XVII)

〔式中、D は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、水酸基、

ニトリル基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、 $S(O)_m R_{32}$ 基 ( $R_{32}$ は、アルキル基、アリール基、又は複素環基を表し、 $m$ は0、1又は2を表す。) 又は下式



(式中、 $R_{33}$ 、 $R_{34}$ は同一または異なってもよく、置換されていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリル基、置換基を有していてもよいプロパルギル基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表す。) で表される置換基群より選ばれる1種の基、を表わし、 $k$ は0、又は1～5のいずれかの整数を表し、 $k$ が2以上の整数の場合は、各々独立に、同一又は相異なる基を表し、 $R_{31}$ 、 $R_{30}$ 、同一又は相異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、水酸基、ニトリル基、置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、ホルミル基、置換基を有していてもよいアシル基、又は $S(O)_m R_{32}$ 基 ( $R_{32}$ は、アルキル基、アリール基、又は複素環基を表し、 $m$ は0、1、又は2を表す。) を表す。) で表わされる化合物を、水と有機溶媒の混合溶媒中、10時間半減期の温度が臭素の沸点以下であるラジカル開始剤を用いて臭素によりブロム化することにより一般式 (X I X)



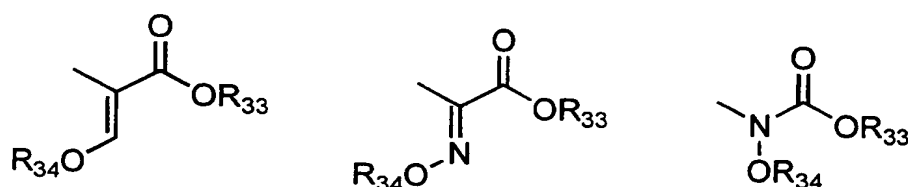
一般式 (X I X)

(式中、 $D$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{31}$ 、及び $k$ は前記と同じ基を表す。) で表される化合物を

効率よく製造することを見出した。

また、上記製造方法において、ラジカル開始剤として2, 2'-アゾビス(4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル)及び2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルバレロニトリル)よりなる群から選ばれる1種以上を用いることが好ましい。

一般式(XV I I I)で表される化合物中、Dとしては具体的には、フッ素原子、クロル原子、ブロム原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基、イソプロピル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、クロロエチル基、トリフルオロメチル基等の置換基を有していてもよいアルキル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、1-メチルベンジル基等の置換基を有していてもよいアラルキル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基等の置換基を有していてもよいフェニル基、2-ピリジル基、6-クロロ-2-ピリジル基、2-ピリジルメチル基等の置換基を有していてもよい複素環基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、メトキシメトキシ基、クロロエトキシ基、トリフルオロメトキシ基等の置換基を有していてもよいアルコキシ基、水酸基、ニトリル基、アミノ基、ジメチルアミノ基、メトキシアミノ基等の置換基を有していてもよいアミノ基、ニトロ基、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ホルミル基、アセチル基、ピバロイル基、フェナシル基、4'-メトキシフェナシル基等の置換基を有していてもよいアシル基、メチルスルフェニル基、メチルスルホニル基、フェニルスルフェニル基、フェニルスルホニル基、2-ピリジルスルホニル基等のS(O)<sub>m</sub>R<sub>32</sub>(R<sub>32</sub>は、アルキル基、アリール基、又は複素環基を表し、mは0、1又は2を表す。)、又は下式



(式中、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>は同一または異なってもよく、置換されていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリル基、置換基を有していてもよいブ

ロパルギル基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表す。) で表される置換基群より選ばれる1種の基を例示することができる。R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>は具体的には、メチル基、エチル基、イソプロピル基等の置換されていてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリル基、置換基を有していてもよいプロパルギル基、又はベンジル基、4-クロロベンジル基等置換基を有していてもよいアラルキル基を例示することができる。

本反応に用いられる有機溶媒としては、ラジカル反応に関与しない溶媒であれば限定はされないが、特に水と混和しない溶媒が好ましく、具体的にはベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、オクタン等の脂肪族炭化水素、またはクロロベンゼン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素化合物等を例示することができ、特にハロゲン化炭化水素が好ましい。水は有機溶媒に対して10～50体積%、特に20～40体積%用いるのが好ましい。

本反応に用いられるラジカル開始剤としては、10時間半減期の温度が臭素の沸点以下であるラジカル開始剤が用いられる。これは、臭素の沸点以下で効率よく分解してラジカル種を発生できる開始剤を意味し、具体的には2, 2'-アゾビス(4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル)、または2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルバレロニトリル)を例示することができる。これらはの開始剤は単独でも、また適当に混合して使用することができる。また、反応基質に対して0.1～10モル%好ましくは1～3モル%用いることができる。

本発明の反応は、例えば、一般式(XVII)で表わされる化合物を有機溶剤に溶解し、更に水を加え、反応温度付近まで加熱した後、ラジカル開始剤を加え、臭素、または臭素とラジカル開始剤をよく混合した溶液を滴下する方法で行われる。反応温度は、臭素の沸点以下でラジカル開始剤の10時間半減期を示す温度以上なら良く、特に10時間半減期温度に10～40℃加えた温度が好ましい。臭素は、反応基質に対して1～1.5等量、特に1～1.3等量用いるのが好ましい。

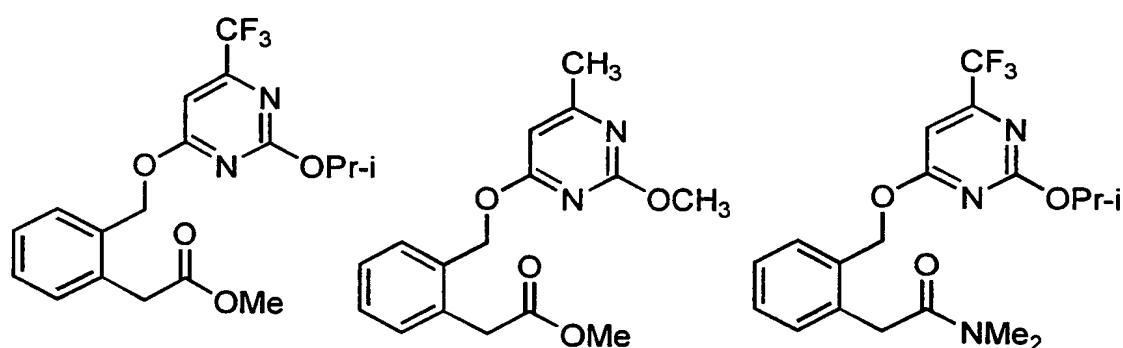
また、反応中生成する臭化水素をアルカリ水溶液でpHを制御しながら反応を行うこともできる。使用されるアルカリとしては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの



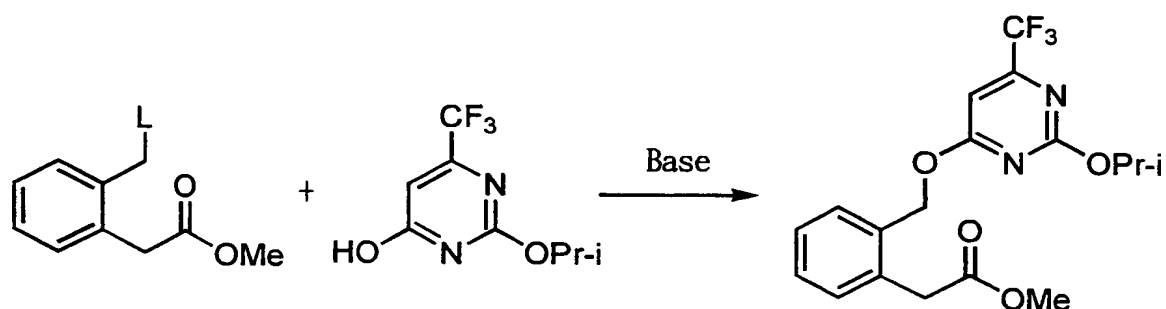
アルカリ土類金属水酸化物、または炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩が使用できるが、アルカリ金属水酸化物が特に好ましい。また、pHは0～8の範囲、特にpH0～3の範囲で行うのが好ましい。

#### その他

(構成1)～(構成9)に記載された方法に用いられる原料の一つとして、下式に示すような化合物を例示することができる。



上記のような化合物を製造する方法としては、下式に示すような工程を例示することができる。

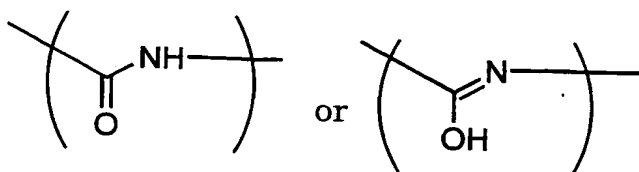


L：脱離基を表す。

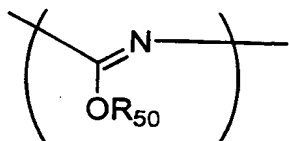
しかし、上記の工程を、従来の条件で反応を行うとO、N－選択性が低く、目的とするO－アルキル体の収率が低いという問題があった。

そこで、O－アルキル化の選択性を向上させるためには、反応系における原料となるアミド型部分構造を分子内に有する化合物の濃度（若しくは塩濃度）を、一定濃度以下に保持することで反応の選択性が向上することを見出した。

即ち、本製造方法は、一般式（X X）



で表わされる部分構造を分子内に有する化合物と、一般式： $R_{50}-L$ （式中、 $R_{50}$ は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリル基又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表し、 $L$ は脱離基を表す。）で表される化合物とを、アミド系溶媒中、アルカリ金属炭酸塩の存在下に反応させることにより、一般式（XXI）



（式中、 $R_{50}$ は前記と同じ意味を表す。）

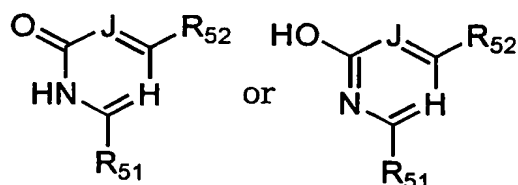
で表される部分構造を分子内に有する化合物を製造する方法であって、前記アルカリ金属炭酸塩のアミド系溶媒溶液又は懸濁液中に、前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物の溶液を滴下する工程を有する前記一般式（XXI）で表される部分構造を分子内に有する化合物の製造方法を見出した。

本発明においては、前記炭酸アルカリのアミド系溶媒溶液又は懸濁液中に、前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物の溶液を滴下する工程は、前記炭酸アルカリのアミド系溶媒溶液又は懸濁液中に、前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物溶液、及び前記一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物の溶液を同時に滴下する工程であるのが好ましい。

また本発明においては、前記炭酸アルカリのアミド系溶媒溶液又は懸濁液中に、前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物の溶液を滴下する工程は、前記炭酸アルカリのアミド系溶媒溶液又は懸濁液中に、前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物、及び前記一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物を含む溶液を同時に滴下する工程であるのが好ましい。

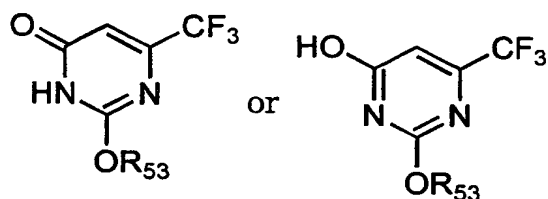
前記製造方法においては、前記一般式（I）で表される部分構造を分子内に有

する化合物は、一般式 (X X I I)



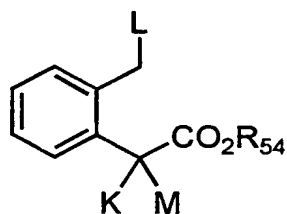
(式中、H及びJは、それぞれ独立にCH又はNを表わし、 $R_{51}$ は、水素原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、又は低級アルコキシ基を表わし、 $R_{52}$ は、水素原子、低級アルキル基又はトリフルオロメチル基を表わす。) で表わされるピリミドン、ピリドン又はトリアジノン化合物であるのが好ましい。

前記一般式 (X X) で表される部分構造を分子内に有する化合物は、一般式 (X X I I I)

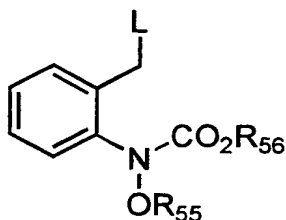


(式中、 $R_{53}$ は低級アルキル基を表わす。) であるのがより好ましい。

また本発明は、前記一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物が、一般式 (X X I V)



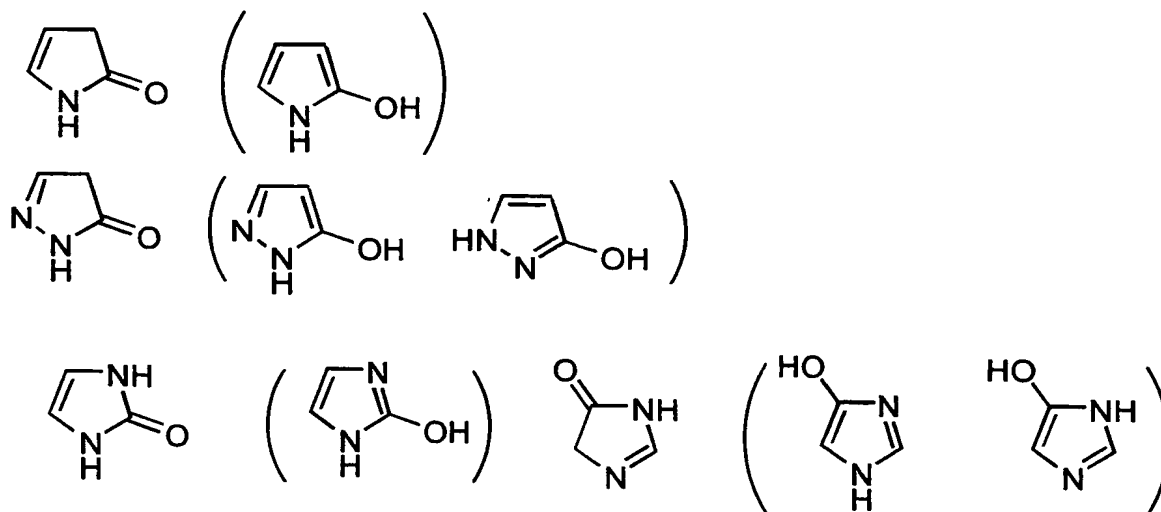
(式中、Lは脱離基を表わし、 $R_{54}$ は低級アルキル基を表わし、またK及びMは、共に水素を表わすか、一緒になって $=O$ 、 $=NOCH_3$ 、 $=CHOCH_3$ を表わす。) で表される化合物、又は、一般式 (X X V)

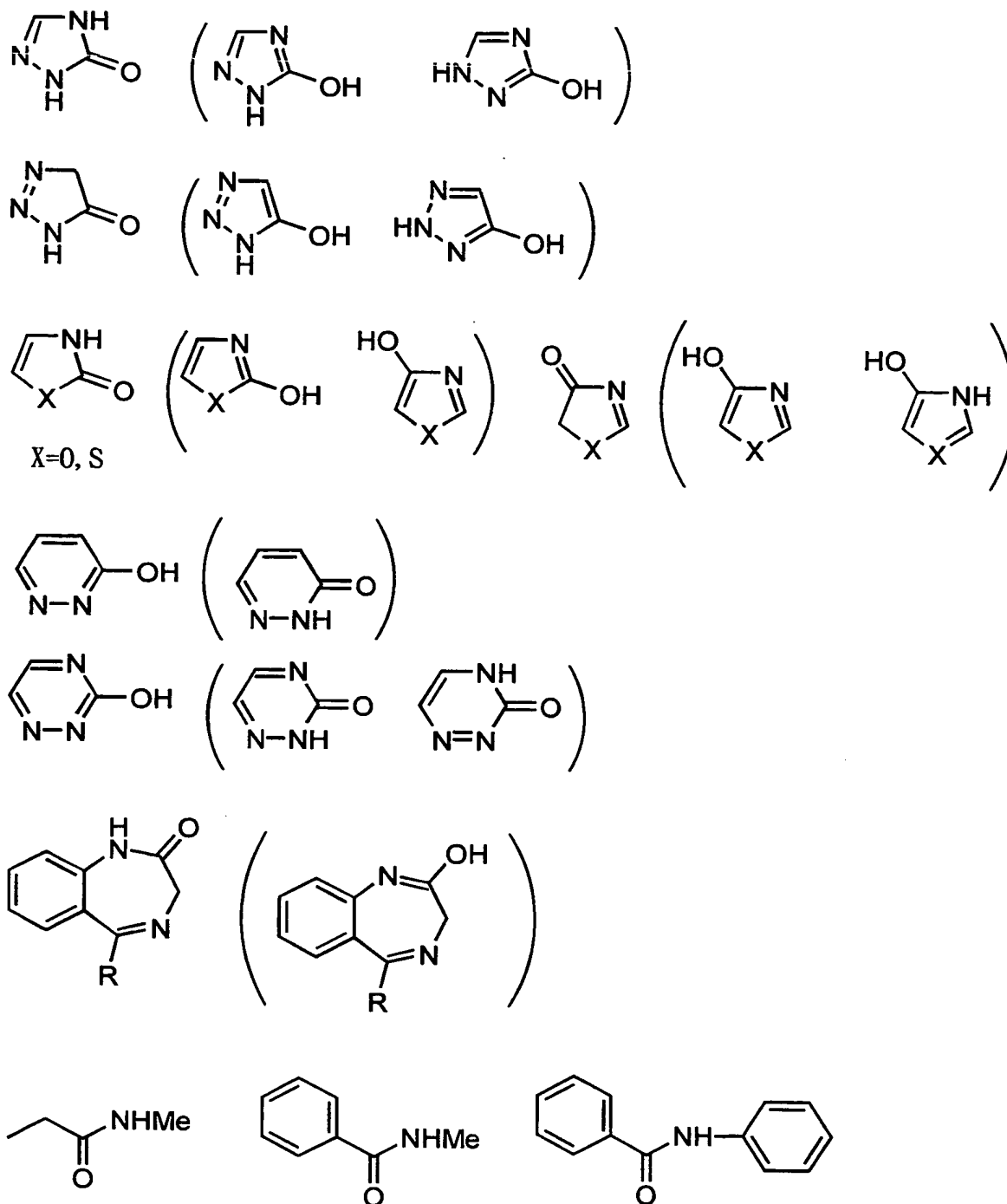


(式中、 $R_{55}$ 、 $R_{56}$  は、それぞれ独立して、直鎖若しくは分枝の低級アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基又はアラルキル基を表わし、 $L$  は前記と同じ基を表わす。) で表わされる化合物であるのが好ましい。

本発明の製造方法によれば、農薬、医薬等の中間体として有用な広範囲のピリミジルオキシ誘導体及びピリジルオキシ誘導体を高収率で、効率よく経済的に有利に製造することができる。

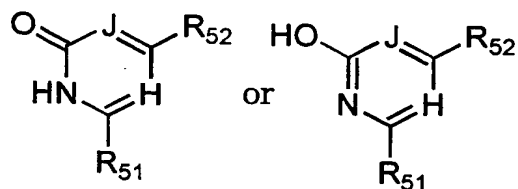
本製造方法において、出発物質として使用される一般式 (X X) で表わされる部分構造として分子内に有する化合物、即ち分子内に CONH 基又はそのエノール構造を 1 以上部分構造として有する化合物は、アルカリ金属炭酸塩によって塩を形成することのできる構造を有するものであれば、特に制限されない。かかる化合物として、例えば次のような基本骨格を有する、鎖状あるいは環状化合物を例示することができる。





(式中、括弧内は互変異性体を表わす。)

これらの内、特に一般式 (X X I I)

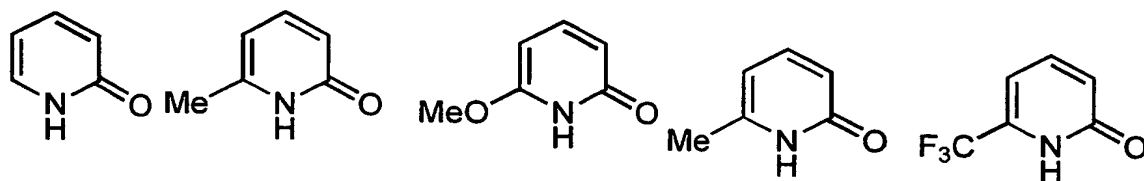


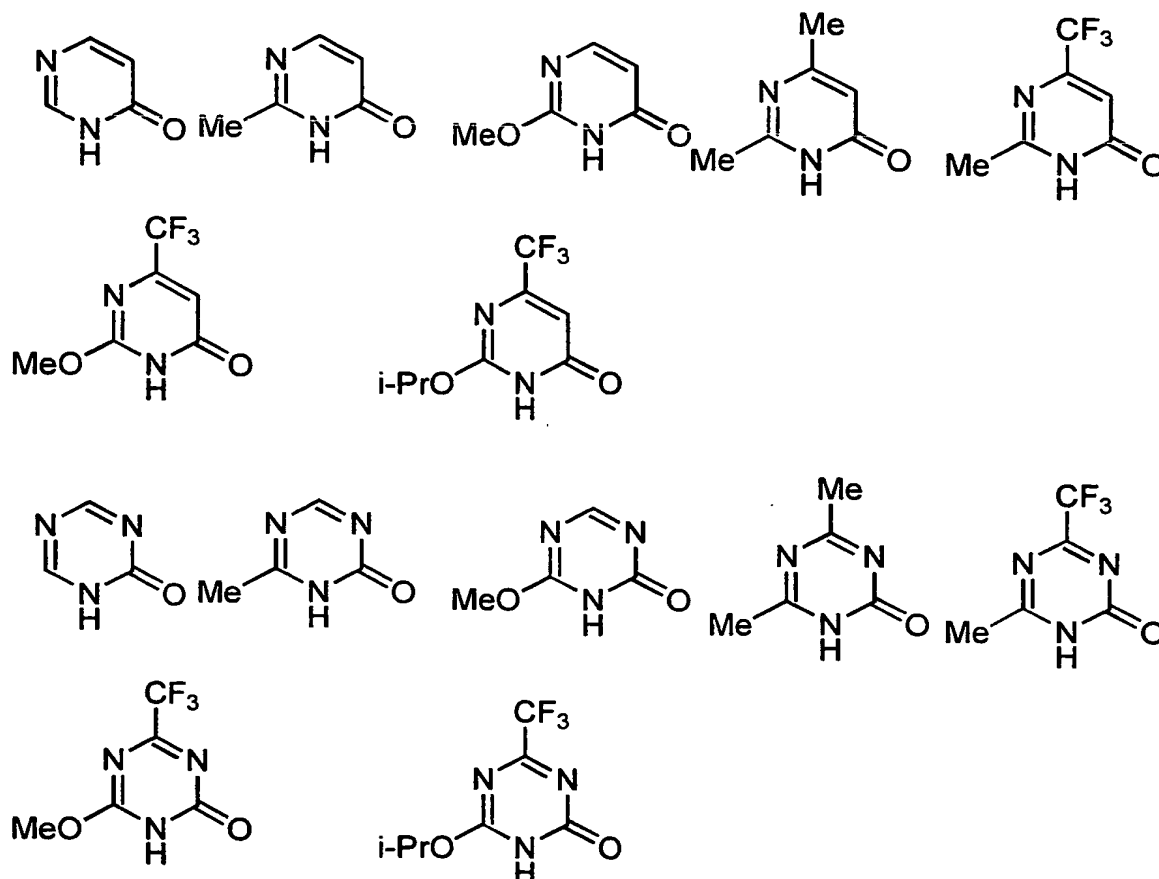
(式中、H及びJはそれぞれ独立にCH又はNを表わす。

$R_{51}$  水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブromoメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル等のハロアルキル基、又はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の低級アルコキシ基を表わす。

$R_{52}$  は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の低級アルキル基又はトリフルオロメチル基を表わす。) で表わされるピリミドン骨格、ピリドン骨格又はトリアジノン骨格を有する化合物に本発明の方法を適用することにより、農薬又は医薬の中間体として有用なピリミジルオキシ化合物、ピリジルオキシ化合物、又はトリアジニルオキシ化合物を製造することができる。

かかる化合物として、より具体的には次に示す化合物を例示することができる。





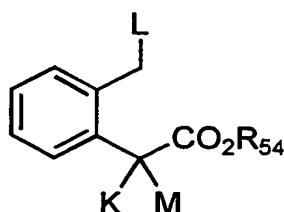
前記一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物は、脱離基 $L$ を有するアルキル化剤である。ここで、 $L$ はハロゲン原子又は置換又は非置換のアリールスルホン酸残基等の脱離基を表し、好ましくは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子及びトシルオキシ基からなる群から選ばれる１種の基である。

$R_{50}$ は、それぞれの目的化合物であるピリミジルオキシ誘導体又はピリジルオキシ誘導体として要求される構造に合致するものであり、特に限定されるものではない。例えば、目的に応じて置換基を有していてもよい（アルキル基、アリル基又はアラルキル基）を表わす。

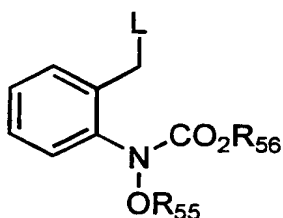
具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル基等のアルキル基、トリフルオロメチル、ペンタフルオロメチル等のハロアルキル基、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシプロピル、*tert*-ブトキシエチル等のアルコキシアルキル基、メチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオプロピル、プロピルチ

オブチル等のアルキルチオアルキル基、メチルスルホニルメチル、エチルスルホニルエチル、エチルスルホニルプロピル、プロピルスルヒニルメチルなどのアルキルスルホニルアルキル基、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルプロピル等のアルコキシカルボニルアルキル基等の置換基を有していてもよいアルキル基、アリル、3-メトキシアリル、2-メトキシアリル、3-メトキシカルボニルアリル基等の置換基を有していてもよいアリル基、又はベンゼン環の任意の位置に置換基を有していてもよい（ベンジル、 $\alpha$ -メチルベンジル、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジメチルベンジル、フェナシル基等の）アラルキル基を例示することができる。

これらの内、一般式 (XXIV) 及び一般式 (XXV)



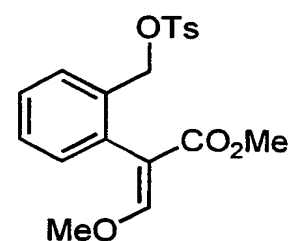
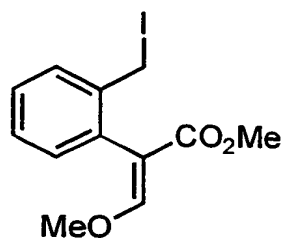
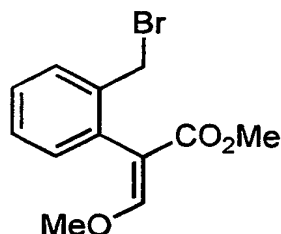
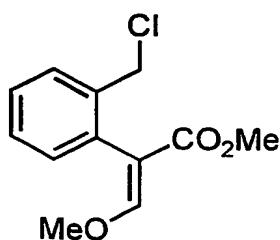
一般式 (XXIV)



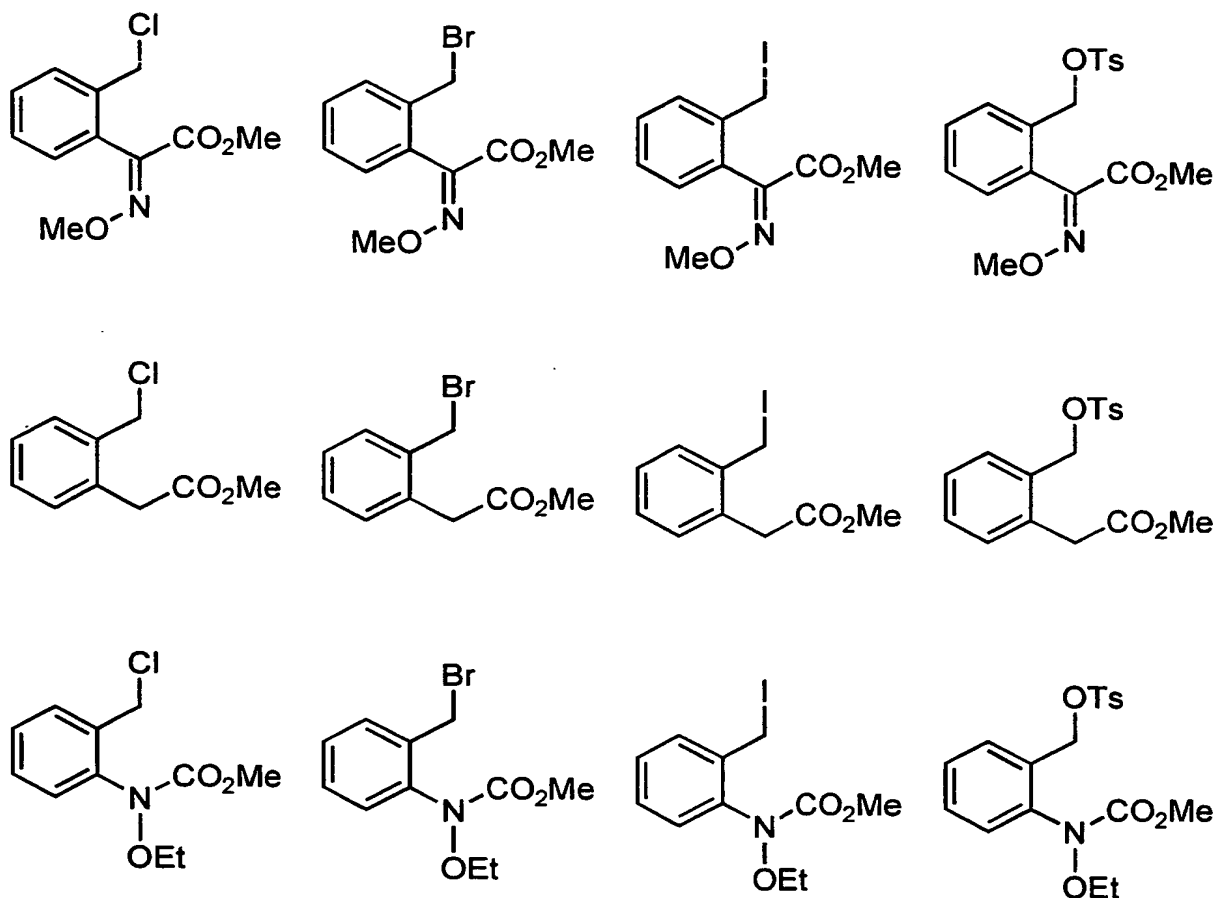
一般式 (XXV)

で表わされる化合物を用いる場合には、農薬、医薬の製造中間体を得ることができるため、特に有用である。

かかる一般式 (XXIV) 及び (XXV) で表わされる化合物の具体的な例としては、次に示す化合物を例示することができる。







(上記式中、Tsはp-トルエンスルホニル基を表わす。)

一般式：R<sub>50</sub>-Lで表される化合物の使用量は、前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物1モルに対し、1～10当量、好ましくは、1～2当量である。

本製造方法において用いられるアミド系溶媒としては、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N，N-ジメチルアセトアミド（DMA）、N-メチルピロリドン等が挙げられる。

溶媒の使用量は、一般的には希釈であるほどO-選択性は向上するが、あまりに希釈条件であると反応速度は遅くなり、溶媒の使用量が増加する。溶媒の使用量としては、前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物1モルに対し2リットル以上用いれば十分であり、2リットル～5リットルの範囲がより好ましい。

本発明に用いられるアルカリ金属炭酸塩としては、例えば炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム等が挙げられる。これらの中で、汎用性、反応選択性、溶媒に対する溶解度等の観点から炭酸カリウムの使用が特に好ましい。炭酸アルカリの使用量は、前記一般式 (X X) で表される部分構造を分子内に有する化合物 1 モルに対し、1 モル～10 当量、好ましくは 1～5 当量である。

本製造方法は、炭酸アルカリのアミド系溶媒の溶液又はその懸濁液に、前記一般式 (X X) で表される部分構造を分子内に有する化合物の溶液を滴下する工程を有することを特徴とする。

本製造方法は、より具体的には次のようにして行われる。

第 1 の方法は、炭酸アルカリ及び一般式： $R_{50}-L$  で表される化合物を含む溶液（又は懸濁液）中に、所定量の前記一般式 (X X) で表される部分構造を分子内に有する化合物の溶液を滴下する方法である。

この場合において、前記一般式 (X X) で表される部分構造を分子内に有する化合物の溶液の滴下速度には特に制限はないが、反応系内における前記一般式 (X X) で表される部分構造を分子内に有する化合物の濃度をなるべく上昇させないように、徐々に滴下するのが好ましい。

反応温度は〔滴下する場合の前記炭酸アルカリ及び一般式： $R_{50}-L$  で表される化合物を含む溶液（又は懸濁液）の温度〕、 $-10^{\circ}\text{C}$ ～用いられる溶媒の沸点までの温度、好ましくは室温～ $100^{\circ}\text{C}$ である。

前記一般式 (X X) で表される部分構造を分子内に有する化合物の溶液としては、該化合物を溶解させる不活性溶媒であれば特に制限はないが、アミド系溶媒が好ましい。

また反応性を高めるために、反応系に臭素、ヨウ素、臭化カリウム、ヨウ化カリウム等を少量添加するのも好ましい。これらの添加量は、一般式： $R_{50}-L$  で表される化合物 1 モルに対し、 $0.001$  モル～1 モル程度である。

第 2 の方法は、炭酸アルカリの溶液（又は懸濁液）中に、所定量の前記一般式 (I) で表される部分構造を分子内に有する化合物の溶液、及び前記一般式： $R_{50}-L$  で表される化合物の溶液を同時に滴下する方法である。

この方法は、特に一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物がアルカリに対し不安定である化合物の場合に好適である。この方法によれば、反応系内の前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物及び前記一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物の濃度を制御しながら、O-アルキル化反応を行うことができる。従って、一般式 $R_{50}-L$ で表される化合物の塩基による分解を抑えながら、O-選択性を向上させることができるので好ましい。又、この方法によれば使用する溶媒量を少なくすることができる。

第3の方法は、炭酸アルカリの溶液（又は懸濁液）中に、所定量の前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物及び前記一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物の溶液を滴下する方法である。

この方法は、特に一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物がアルカリに対し不安定である化合物の場合に好適である。この方法によれば、反応系内の前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物及び前記一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物の濃度を制御しながら、O-アルキル化反応を行うことができる。従って、一般式 $R-L$ で表される化合物の塩基による分解を抑えながら、O-選択性を向上させることができるので好ましい。また、この方法によれば、溶媒の使用量を少なくすることができる。

また、前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物及び前記一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物の溶液としては、前記一般式（XX）で表される部分構造を分子内に有する化合物及び一般式： $R_{50}-L$ で表される化合物を溶解し、かつ不活性なものであれば特に制限はないが、アミド系溶媒であるのが好ましい。溶媒としてすべて同一のアミド系溶媒を用いる場合には、取り扱い性、後処理操作、反応収率及びO-選択性の面において好適である。

さらに反応系に、臭素、臭素、臭化カリウム又はヨウ化カリウム等を少量添加しておくことも、反応速度が高められるため好ましい。これらの添加量は一般式： $R-L$ で表される化合物1モルに対し、0.001モル～1モル程度である。

### 最良の実施の形態：

以下、実施例で本反応を詳しく説明するが、必ずしもこれだけに限定されるものではない。1HNMRの数値はTMSを基準に測定した値である。

#### 実施例1

窒素雰囲気下、モノクロロベンゼン20mlに、四塩化チタン8.54gを加えた後、冷却した。-12.5℃で蟻酸メチル2.70gをゆっくり滴下した。この滴下には、7分を要し、又発熱の為、内温は0℃迄上昇した。9分攪拌した後、2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル酢酸メチル11.53gをモノクロロベンゼン10mlに溶かした溶液を-10℃~-6℃で6分間かけて滴下した。更に-5℃で31分間攪拌・熟成した後、トリエチルアミン9.11gをゆっくり滴下した。この滴下には、-10~-2℃で27分を要した。このまま、-5℃で30分間攪拌、熟成後、酢酸1.80gを-5~1℃で4分かけて滴下して、反応を停止させた後、モノクロロベンゼン15mlを加えて、19℃迄昇温させた。この昇温には47分間かかった。次いで、水12mlを加え19℃~30℃で75分間攪拌後、分液した。分液した有機層に2N-塩酸を15ml加え、25分間攪拌した後、モノクロロベンゼン4mlを加えて更に5分間攪拌した後、静置、分液した。この有機層を減圧下加熱して、脱水、留去した後、モノクロロベンゼン22.76gを加えて、3-ヒドロキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルのモノクロロベンゼン溶液を得た。

得られた3-ヒドロキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルのモノクロロベンゼン溶液に、オルト蟻酸トリメチル4.14gとメタンスルホン酸0.43gとメタノール3.84gを加えた後加熱し、2時間還流させた。次いで、低沸物を留去しながら、加熱を続けて内温111℃とし、110~111℃で122分間熟成した後、更にメタンスルホン酸0.12gを加えて、110~111℃で熟成90分後、再びメタンスルホン酸0.12gを加えて、110~

111℃で熟成90分後、みたびメタンスルホン酸0.12gを加えて110～111℃で30分間熟成させた。室温まで冷却後、モノクロロベンゼン約20mlを加え、68.33gの3-メトキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルのモノクロロベンゼン溶液とした。この溶液を3.37g量り採り、アセトニトリルで希釈し、7.20gとした溶液を高速液体クロマトグラフィーにて定量分析した結果、3-メトキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルは、4.90wt%含有していることがわかった。(反応収率55.9%)

## 実施例2

窒素雰囲気下、四塩化チタン222gをはかり採り、そこに塩化メチレン1000mlを加えた後、-2℃迄冷却した。次いでギ酸メチル70.3gをゆっくり滴下した。この滴下には、28分を要し、内温は-2～3℃であった。更に、2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル酢酸メチル300gを塩化メチレン400mlに溶かした溶液を加え、0℃以下で40分間攪拌した後、トリエチルアミン237gをゆっくり滴下した。この滴下は、内温-5～1℃で90分を要した。このまま0℃以下で30分間攪拌・熟成した後、3N塩酸624mlを加えた。この時発熱し、-2℃から28℃迄内温は上昇した。更に加熱し30℃とし不溶物を充分溶解させた後、静置、分液した。この有機層に水624mlを加えて、再び分液し3-ヒドロキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルの塩化メチレン溶液を得た。この溶液に硫酸マグネシウムを加えて脱水させた後濾過し、エバポレーターを用いて濾液を濃縮した残渣にメタノール624mlを加えて均一溶液とした。この溶液から晶析させた結晶を冷却したメタノール117mlにて洗浄後、減圧乾燥させて170.6gの3-ヒドロキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルの結晶を得た。(収率53.1%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.407(6H, d)、3.723(3H, s)、5.231–5.371(1H, m)、5.366(2H, s)、6.646(1H, s)、7.198(1H, d)、7.174–7.516(4H, m)、11.924(1H, d)

### 実施例3

3-ヒドロキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチル 6.80g にトルエン 30ml と水 7.5ml 更に50%塩化ベンジルトリブチルアンモニウム水溶液 0.32g を加えた後5℃迄冷却した。次いでジメチル硫酸 3.78g を加えた後、25%水酸化ナトリウム水溶液をゆっくり滴下した。この滴下には、10分を要し、内温は5～7℃であった。滴下終了後、昇温し10℃で1時間更に20℃で1時間攪拌・反応させた。この反応液に水 3ml を加えて分液した後、再びトルエン層に水 7.5ml を加えて分液した。この有機層に硫酸マグネシウムを加えて脱水させた後濾過し、44.69gの3-メトキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルのトルエン溶液を得た。この溶液を高速液体クロマトグラフィにて定量分析した結果、目的物は9.44wt%含有していた。(収率 60.0%)

### 比較例1

2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル酢酸メチル 1.0g をジメチルホルムアミド 5.2ml に溶解させ、室温で60%水素化ナトリウム 0.11g を室温にて添加した後、32～40℃で20分間熟成させた。この時点で、高速液体クロマトグラフィーにおいて既に原料2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル酢酸メチルのピークは消失し、2-イソプロポキシ-4-ヒドロキシ-6-トリフルオロメチルピリミジンと思われるピークが現れた。この状況に構わず、5℃まで冷却しギ酸メチル 2.6ml を2分間で滴下し、5～10℃で183分、10～20℃で130分攪拌、熟成を実施し

たが変化は無く、目的とする3-ヒドロキシ-2-(2-((2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル)フェニル)アクリル酸メチルは、得られなかった。

#### 実施例4

四塩化チタン2. 28 gの5 mlの塩化メチレン溶液中に、オルトギ酸トリメチル1. 27 gの5 ml塩化メチレン溶液を室温で加えた。1時間攪拌後反応液を0℃に冷却して、2-クロロメチルフェニル酢酸メチル1. 58 gの5 ml塩化メチレン溶液を加えた。30分後、トリエチルアミン2. 4 gの5 ml塩化メチレン溶液を加え、さらに1時間反応させた。反応液を1規定塩酸24 mlで洗浄して有機層は硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して目的とする2-(2-クロロメチルフェニル)-3-ヒドロキシアクリル酸メチル1. 70 gを得た(収率 94%)。

#### 実施例5

四塩化チタン2. 28 gの5 mlの塩化メチレン溶液中に、ギ酸メチル0. 72 gの5 ml塩化メチレン溶液を室温で加えた。反応液を0℃に冷却して、2-クロロメチルフェニル酢酸メチル1. 58 gの5 ml塩化メチレン溶液を加えた。30分後、トリエチルアミン2. 4 gの5 ml塩化メチレン溶液を加え、さらに1時間反応させた。反応液を1規定塩酸24 mlで洗浄して有機層は硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して目的とする2-(2-クロロメチルフェニル)-3-ヒドロキシアクリル酸メチル1. 72 gを得た(収率 96%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.74(s, 3H, COOMe)、4.52(s, 2H, CH<sub>2</sub>)、7.06-7.41(m, 5H, ArとCH)、12.0(d, 1H, OH)

#### 実施例6

塩化アルミニウム2. 00 gの10 mlの塩化メチレン溶液中に、オルトギ酸トリメチル1. 59 gを0℃で加えた。続けて、2-クロロメチルフェニル酢酸

メチル 1.98 g を加えた。30 分後、トリエチルアミン 3.33 g を 10℃ 以下で加え、さらに 1 時間反応させた。反応液を 2 規定塩酸 50 ml で洗浄して、水層は塩化メチレン 10 ml で 2 回抽出した。有機層は硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して油状物 2.02 g を得た。目的とする 2-(2-クロロメチルフェニル)-3-ヒドロキシアクリル酸メチルの含量は約 38% であり、残りは原料の 2-クロロメチルフェニル酢酸メチルであった (収率 34%)。

#### 実施例 7

2-(2-クロロメチルフェニル)-3-ヒドロキシアクリル酸メチル 1.72 g をメタノール 5 ml に溶解して、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 0.2 g を添加した。この溶液を 6 時間還流させた後に p-キシレン 5 ml を加えた。更に 2.5 時間還流させた後、40 mmHg の減圧下 30℃ までの低沸物を留去した。系内を常圧に戻して約 1 時間還流した。冷却後 23.65 g の溶液を得た。HPLC 分析によりこの溶液中には目的とする 2-(2-クロロメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルが 4.08% 含まれていた (収率 52%)。

#### 実施例 8

モノクロロベンゼン 1200 ml に窒素気流下、四塩化チタン 342.0 g、ギ酸メチル 108.0 g、2-クロロメチルフェニル酢酸メチル 238.4 g を 10℃ 以下で順次加えた。30 分後にトリエチルアミン 363.6 g を加えた。更に 30 分後メタノール 76.8 g を加えた。15% 塩酸 840 g とモノクロロベンゼン 600 ml を反応液に順次加えた。有機層は 12% 塩酸で 2 回洗浄後、モノクロロベンゼン約 600 ml を常圧留去して 1564.5 g の溶液を得た。この溶液に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 22.8 g、メタノール 76.9 g、オルトギ酸トリメチル 165.6 g を加え 65~70℃ で 5 時間加熱した。反応器に蒸留装置をつけて内温を 110℃ 以下に保ちながら 3.5 時間、溶媒の留去を行った。室温まで冷却後、反応液を 2 規定塩酸 479 ml、5% 重曹水 479 ml、水 479 ml の順に洗浄した。含水溶液を 75 mmHg の減圧下でク



ロロベンゼン約240mlを留去して、冷却後1488.6gの溶液を得た。HPLC分析によりこの溶液中には2-(2-クロロメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルが17.08%含まれていた(収率88%)。

この溶液532gを減圧下に溶媒留去した。残渣に酢酸エチル124ml、n-ヘキサン661mlを加え、加熱溶解して均一な溶液とした。この溶液を4~6℃に冷却して析出した結晶を濾別した。結晶は酢酸エチル/n-ヘキサンの混合溶媒で洗い、乾燥させた。2-(2-クロロメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルの結晶80.8gを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.69(s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ )、3.80(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )、4.49(s, 2H,  $\text{CH}_2$ )、7.00-7.50(m, 4H, Ar)、7.61(s, 1H, CH)

#### 実施例9

2-クロロメチルフェニル酢酸メチル19.87gを用いて実施例8と同様の方法で製造した2-(2-クロロメチルフェニル)-3-ヒドロキシアクリル酸メチルのモノクロロベンゼン溶液137.31gにメタンスルホン酸1.44g、メタノール12.80g、オルトギ酸トリメチル13.80gを加え内温を67~68℃に保ちながら、5.5時間反応した。反応液を冷却後、5%重曹水、水の順で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して黄色の油状物29.11gを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒n-ヘキサン/酢酸エチル)により精製することで、融点63.5-64.5℃の白色結晶の2-(2-クロロメチルフェニル)-3,3-ジメトキシプロピオン酸メチル19.73gを得た(収率72%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.15(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )、3.50(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )、3.69(s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ )、4.34(d, 1H, CH)、4.73(dd, 2H,  $\text{CH}_2$ )、5.00(d, 1H, CH)、7.25~7.61(m, 4H, Ar)

結晶の2-(2-クロロメチルフェニル)-3,3-ジメトキシプロピオン酸メチル2.73gを10mlのモノクロロベンゼンに溶解した。この溶液にメタンスルホン酸0.14gを加え、110℃で40分間反応させた。冷却後17.66gの溶液を得た。HPLC分析によりこの溶液中には2-(2-クロロメチ

ルフェニル) - 3 - メトキシアクリル酸メチルが 12.16%含まれていた (89%)。

#### 実施例 10

四塩化チタン 8.54 g の 15 ml のクロルベンゼン溶液中に、ギ酸メチル 2.70 g を 10℃以下で加えた。次いで、反応液を 10℃以下に保ちながら 2 - ブロモメチルフェニル酢酸メチル 7.29 g の 15 ml クロルベンゼン溶液を加えた。更に 10℃以下で 30 分間攪拌後、トリエチルアミン 9.10 g を 10℃以下で加え、30 分間反応させた。反応液にクロルベンゼン 15 ml、酢酸 1.82 g、水 12 ml を順に加えた。室温で 1 時間攪拌後、有機層を 2 規定塩酸 18 ml で洗浄した。有機層を減圧留去により濃縮乾燥させた。クロルベンゼン 7.5 ml を足してクロルベンゼン量が 30 ml になるように調整した。この様にして得られた、2 - (2 - ブロモメチルフェニル) - 3 - ヒドロキシアクリル酸メチルのモノクロロベンゼン溶液にメタンスルホン酸 0.43 g、メタノール 3.84 g、オルトギ酸トリメチル 4.14 g を順に加え 55℃で 4 時間反応した。反応器に蒸留装置をつけて内温を 110℃以下に保ちながら 2 時間かけて低沸物を留去した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 n - ヘキサン / 酢酸エチル) により精製することで、融点 94 ~ 98℃の白色結晶の 2 - (2 - ブロモメチルフェニル) - 3 - メトキシアクリル酸メチル 4.05 g を得た (収率 47%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.41 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.10 ~ 7.55 (m, 4H, Ar), 7.64 (s, 1H, CH)

#### 実施例 11

2 - [2 - (2 - イソプロポキシ - 6 - トリフルオロメチルピリミジン - 4 - イルオキシメチル) フェニル] - 3 - オキシプロピオン酸メチルの 20.37% クロルベンゼン溶液 20.24 g に、ジメチル硫酸 1.51 g を加えた。次いで、テトラブチルアンモニウムハイドロキサイドの 40% 水溶液 8.43 g と 12.37 ml の水から調製した溶液を、14 ~ 16℃で約 10 分間かけて滴下した。

室温で30分間反応させた後、反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、原料のプロピオン酸エステルは完全に消費されていた。内温50℃で1時間攪拌することにより過剰のジメチル硫酸を分解させた後、有機層を分取した。有機層を10mlの水で洗浄したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥してクロルベンゼン溶液28.6gを得た。

このものを高速液体クロマトグラフィーにより分析したところ、2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-(E)-メトキシプロペン酸メチルが86.9%、異性体である(Z)-メトキシプロペン酸メチルが0.6%の収率でそれぞれ得られたことがわかった。

#### 実施例12

2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-オキソプロピオン酸メチルの20.37%クロルベンゼン溶液101.20gに、塩化ベンジルトリブチルアンモニウムの50%水溶液0.95g、ジメチル硫酸7.55gを加え、さらに、5.85%の水酸化カリウム水溶液を10分間かけて滴下した。内温15℃で4時間、さらに室温で一晩反応させた。その後加熱を開始して、内温50℃で1時間攪拌することで過剰のジメチル硫酸を分解させた。有機層を分液して、更に50mlの水で洗浄・分液した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して95.89gのクロルベンゼン溶液を得た。

このものの高速液体クロマトグラフィーによる分析の結果、2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-(E)-メトキシプロペン酸メチルが83.3%、及び異性体である(Z)-メトキシプロペン酸メチルが1.98%の収率で得られたことがわかった。

#### 実施例13

モノクロルベンゼン15ml、水15ml、ジメチル硫酸4.54g及びベン

ジルトリブチルアンモニウムクロリドの50%水溶液0.57gの混合液に、2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-オキソプロピオン酸メチルの28.56%クロルベンゼン溶液43.31gと、水酸化ナトリウム3.4%水溶液46.4gとを10~15℃で1時間かけて滴下した。15℃で30分反応後、内温を50℃に上昇させてさらに1時間攪拌した。有機層を分取して更に30mlの水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

得られた有機層を高速液体クロマトグラフィーにより分析した結果、2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-(E)-メトキシプロペン酸メチル及びその異性体である(Z)-メトキシプロペン酸メチルが、95.7:0.7の比で生成していることがわかった。有機層を減圧下で濃縮して、得られた残渣をメタノール40ml及び水10mlから再結晶することにより、純粋な2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-(E)-メトキシプロペン酸メチルを10.77g得た。収率87.5%

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  1.35(d, 6H), 3.60(s, 3H), 3.70(s, 3H), 5.20(dd, 2H), 5.25(m, 1H), 6.50(s, 1H), 7.10-7.40(m, 4H), 7.45(s, 1H)

#### 実施例14

2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-オキソプロピオン酸メチル591.8gを2200mlのベンゼンに溶解し、ジメチル硫酸225.5g及び塩化ベンジルトリブチルアンモニウム13.94gを順次加えた。ここへ、10%水酸化リチウム水溶液510.28gを25℃で滴下した。滴下終了後、更に25℃で一晩攪拌した。

得られた反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、原料のオキソプロピオン酸エステルは完全に消費されていた。又、生成物は2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチ

ル) フェニル] - 3 - (Z) - メトキシプロペン酸メチルが 80.4、(E) - メトキシプロペン酸メチル体が 18.2 の割合であった。有機層を分液して、更に 1500 ml の水、次いで飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して粗結晶 641.1 g を得た。これを n-ヘキサン 3200 ml、酢酸エチル 320 ml の混合液を用いて 2 回再結晶して、純粋な 2-〔2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル) フェニル] - 3 - (Z) - メトキシプロペン酸メチル 395.6 g を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.40(d, 6H), 3.65(s, 3H), 3.86(s, 3H), 5.28(m, 1H), 5.37(dd, 2H), 6.60(s, 1H), 6.62(s, 1H), 7.20-7.50 (m, 4H)

#### 実施例 15

2-〔2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル) フェニル] - 3 - オキソプロピオン酸メチルの 24.74% のモノクロロベンゼン溶液 50.0 g に、25% 水酸化ナトリウム水溶液 6.24 g を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 30 分間攪拌して、2-〔2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル) フェニル] - 3 - オキソプロピオン酸メチルの O-ナトリウム塩を調製した(これを「P-Na 液」という。)

一方、水 56.2 ml とモノクロロルベンゼン 30 ml の混合溶媒中に、ジメチル硫酸 4.54 g 及びベンジルトリブチルアンモニウムクロリド 0.57 g を順次加えた溶液を調製した。

この混合溶液中に、先に調製した P-Na 液を、温度 8℃~12℃で、1 時間かけて滴下した。滴下終了後、さらにこの混合物の攪拌を続け、得られた反応液を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、原料のオキソプロピオン酸エステルは完全に消費されていた。又、生成物は 2-〔2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル) フェニル] - 3 - (E) - メトキシプロペン酸メチル : (Z) - メトキシプロペン酸メチル体が 235 : 1 の割合であった。

反応混合物から有機層を分液して、有機溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール50ml、水9mlの混合液を用いて再結晶して、純粋な2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]-3-(E)-メトキシプロペン酸メチル8.8gを得た。収率：75.4%

実施例16 (2-(2-クロロメチルフェニル)-1-メトキシ-1-トリメチルシリルオキシエチレンの製造)

トリメチルシリルトリフレート2.22gとトリエチルアミン1.01gを10mlのジエチルエーテルに溶解し室温で10分撹拌した後に滴下ロートへ移した。この溶液をメチル-2-クロロメチルフェニルアセテート1.59gをジエチルエーテル10mlに溶解させた溶液へ0℃で滴下した。室温で4時間撹拌し、静置した後に分離した2層のうち下の層をシリンジで抜き取り、残りのエーテル層のエーテルを0℃で減圧留去し表記化合物2.73gを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2) \delta$  0.19(9H, TMS)、3.68(3H,  $\text{OCH}_3$ )、4.60(2H,  $\text{CH}_2$ )、4.76(1H, CH)、7.18-7.26(2H, ArH)、7.68(1H, ArH)

実施例17 (2-クロロメチルフェニル-3-メトキシアクリル酸メチルの製造)

実施例16で得られた2-(2-クロロメチルフェニル)-1-メトキシ-1-トリメチルシリルオキシエチレン2.73gに10mlのジクロロメタンを加え、この溶液を四塩化チタン1.9g及びオルトギ酸トリメチル1.1gを0℃で、20mlのジクロロメタンに加えた溶液に0℃で滴下した。

室温で2時間反応させ、高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、65.9%で目的のメトキシメチレン体が生成した。得られた反応混合物に水及び塩酸を加え酸性とし抽出した。有機層を水洗し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して表記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  3.22(3H,  $\text{CH}_3$ )、3.34(3H,  $\text{CH}_3$ )、4.00(2H,  $\text{CH}_2$ )、7.24(1H, CH)

比較例2 (2-(2-クロロメチルフェニル)-1-メトキシ-1-トリメチルシリルオキシエチレンの製造)

トリメチルシリルトリフレート2.22gとトリエチルアミン1.01gを10mlのジクロロメタンに溶解し室温で10分攪拌した後に滴下ロートへ移した。この溶液をメチル-2-クロロメチルフェニルアセテート1.59gをジクロロメタン10mlに溶解させた溶液へ0℃で滴下した。室温で4時間攪拌し、得られたケテンシリルアセタールのジクロロメタン溶液を四塩化チタン1.9g及びオルトギ酸トリメチル1.1gを0℃で、10mlのジクロロメタンに加えた溶液に0℃で滴下した。

室温で12時間反応させ、高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、13.0%で目的のメトキシメチレン体を得られた。

実施例18 ((E)-4-メトキシメチレン-3-イソクロマノンの製造)

3-イソクロマノン2.96gのクロルベンゼン60ml溶液にギ酸メチル3.61gを加え、そこへ、0~5℃で、粉末のナトリウムメチラート2.16gを5分間かけて少しずつ加えた。反応スラリーを0~5℃で更に1時間攪拌した後、50%塩化ベンジルトリブチルアンモニウム水溶液0.37g、25%水酸化ナトリウム水溶液3.52g、水10ml及びジメチル硫酸5.04gをこの順に加えた。25℃で2時間攪拌するうちにスラリーは徐々に溶けて水-クロルベンゼンの2層の溶液になった。反応終了後、有機層を分液して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られたろ液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、目的とする(E)-4-メトキシメチレン-3-イソクロマノンが89.6%の収率で得られたことがわかった。

参考例1 ((E)-3-メトキシ-2-(2-クロロメチルフェニル)アクリル酸メチルの製造)

3-イソクロマノン5.92gのトルエン120ml溶液に、ギ酸メチル7.21gを加え、そこへ、-2~8℃で、粉末のナトリウムメチラート4.32g

を5分間かけて少しずつ加えた。反応スラリーを0～5℃で更に1時間攪拌した後、50%塩化ベンジルトリブチルアンモニウム水溶液0.75g、25%水酸化ナトリウム水溶液8.32g、水20ml、及びジメチル硫酸7.57gをこの順に加えた。21～28℃で2時間攪拌するうちにスラリーは徐々に溶けて水-クロロベンゼンの2層の溶液になった。高速液体クロマトグラフィーにより反応の完結を確認した後、反応系の温度を50℃に上げて1時間攪拌した。反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、未反応のジメチル硫酸は全く残っていないことが確認された。

反応液を室温に冷却した後、有機層を分液して更に20mlの水で洗浄した。分取した有機層にトルエン40mlを加えた後、減圧下脱水濃縮して、(E)-4-メトキシメチレン-3-イソクロマノンを含むトルエン溶液を得た。このトルエン溶液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、このものは、目的とする(E)-4-メトキシメチレン-3-イソクロマノンの濃度約21%の溶液(収率85.5%)であることがわかった。

次いで、上記トルエン溶液に塩化チオニル27.7g及びN,N-ジメチルホルムアミド0.12gを加え、75℃で5時間反応させた。過剰の塩化チオニルを減圧下に留去して、得られた溶液にトルエン8mlを更に加え、内温46℃(75mmHg)になるまで減圧留去を続けた。次に、得られた釜残にトルエン12mlを加え滴下ロートに移した。

さらに、メタノール8.57gとトリエチルアミン4.06gの混合液に、-5℃で、上記トルエン溶液を滴下ロートにより滴下し、滴下終了後、-5℃で更に2時間反応させた。このときハルツの生成は全く認められなかった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、目的とする(E)-3-メトキシ-2-(2-クロロメチルフェニル)アクリル酸メチルが78.34%の収率で得られたことがわかった。

参考例2 ((E)-3-メトキシ-2-(2-クロロメチルフェニル)アクリル酸メチルの製造)

100mlの二口フラスコに窒素ガスをゆっくりと流しながら、四塩化チタニ



ウム 2.09 g 及びクロロホルム 15 ml を加え、系内を  $-5^{\circ}\text{C}$  に冷却した。そこへ、ギ酸メチル 0.69 g を攪拌下に徐々に加え、次いで、3-イソクロマノン 1.48 g を一気に加えた。 $-5^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した後、トリエチルアミン 2.53 g を約 10 分間かけて滴下した。滴下終了後、 $0^{\circ}\text{C}$  でさらに 1 時間攪拌して反応を完結させた。反応液に 35% 塩酸 1.04 g の水 5 ml の溶液を徐々に滴下して、反応を停止させた。有機層を分取し、35% 塩酸 1.04 g の水 5 ml 溶液で洗浄し、得られたクロロホルム溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥したのち、減圧濃縮することによって、赤色油状物 1.6 g を得た。

上記で得られた赤色油状物をトルエン 20 ml に溶解し、50% 塩化ベンジルトリブチルアンモニウム水溶液 0.20 g、25% 水酸化ナトリウム水溶液 2.1 g、水 5 ml、及びジメチル硫酸 1.90 g をこの順に加え、室温で 2 時間攪拌し、高速液体クロマトグラフィーにより反応の完結を確認した後、反応系の温度を  $50^{\circ}\text{C}$  に上げて 1 時間攪拌した。反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、未反応のジメチル硫酸は全く残っていないことが確認された。

反応液を室温に冷却した後、有機層を分液して更に 20 ml の水で洗浄した。分取した有機層にトルエン 40 ml を加えた後、減圧下脱水濃縮して、(E)-4-メトキシメチレン-3-イソクロマノンを含むトルエン溶液を得た。このトルエン溶液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、このものは、目的とする (E)-4-メトキシメチレン-3-イソクロマノンの濃度約 21% の溶液 (収率 92%) であることがわかった。

このトルエン溶液に塩化チオニル 6.0 g、N,N-ジメチルホルムアミド 0.01 g を順次加え、 $75^{\circ}\text{C}$  で 5 時間反応させた。過剰の塩化チオニルを常圧、次いで減圧下に留去して、更にトルエン 5 ml を加えて内温  $46^{\circ}\text{C}$  ( $75\text{ mmHg}$ ) になるまで減圧留去を続けた。得られた釜残にトルエン 5 ml を加え、このものを滴下ロートに移した。

次に、メタノール 1.78 g とトリエチルアミン 0.85 g の混合液に、 $-5^{\circ}\text{C}$  で前記トルエン溶液を滴下ロートにより滴下し、滴下終了後、 $-5^{\circ}\text{C}$  で更に 2 時間反応させた。反応液に水及びトルエンを各 10 ml 加えて分液した。このとき、ハルツの生成は全く認められなかった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

ろ液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、目的とする(E)－3－メトキシ－2－(2－クロロメチルフェニル)アクリル酸メチルが81%の収率で得られたことがわかった。

参考例3 ((E)－3－メトキシ－2－(2－クロロメチルフェニル)アクリル酸メチルの製造)

3－イソクロマノン5.93gのトルエン120ml溶液にギ酸メチル7.21gを加え、そこへ、－2～5℃で、粉末のナトリウムメチラート4.32gを5分間かけて少しずつ加えた。反応スラリーを0～5℃で更に3時間攪拌した後、50%塩化ベンジルトリブチルアンモニウム水溶液0.75g、25%水酸化ナトリウム水溶液7.04g、水20ml及びジメチル硫酸11.10gをこの順に加えた。25℃で2時間攪拌するうちにスラリーは徐々に溶けて水－クロルベンゼンの2層の溶液になった。分液して得られたトルエン層を水20mlで洗浄し、有機層にトルエン40mlをさらに加えて、減圧下脱水濃縮して(E)－4－メトキシメチレン－3－イソクロマノンを含むトルエン溶液を得た。この溶液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分析したところ、このものは、(E)－4－メトキシメチレン－3－イソクロマノンを濃度約24%含有していることがわかった(収率83%)。又、ガスクロマトグラフィーによる分析の結果、この溶液中には未反応のジメチル硫酸が使用量の40%程度残っていた。

次に、上記トルエン溶液に塩化チオニル27.7g、N,N－ジメチルホルムアミド0.12gを加え、75℃で5時間反応させた。過剰の塩化チオニルを減圧下に留去して、得られた溶液にトルエン8mlを更に加え、内温46℃(75mmHg)になるまで減圧留去を続けた。得られた釜残にトルエン12mlを加え滴下ロートに移した。

次いで、メタノール8.62gとトリエチルアミン3.91gの混合液に－5℃で、上記で得たトルエン溶液を滴下ロートにより滴下し、滴下終了後、－5℃で更に2時間反応させた。反応混合物に水及びトルエンを各20ml加え、黒色状のハルツをデカンテーションで分離しながら分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、得られたろ液を高速液体クロマトグラフィーにより定量分

析したところ、目的とする (E) - 3 - メトキシ - 2 - (2 - クロロメチルフェニル) アクリル酸メチルが 25% の収率で得られたことがわかった。

#### 実施例 19

四塩化チタン 8.54 g の 15 ml のクロルベンゼン溶液中に、ギ酸メチル 2.70 g を 10℃ 以下で加えた。次いで、反応液を 10℃ 以下に保ちながら 2 - ブロモメチルフェニル酢酸メチル 7.29 g の 15 ml のクロルベンゼン溶液を加えた。更に 10℃ 以下で 30 分間攪拌後、トリエチルアミン 9.10 g を 10℃ 以下で加え、30 分間反応させた。反応液にクロルベンゼン 15 ml を加えて、次いで酢酸 1.82 g を滴下した。水 12 ml を添加後、室温で 1 時間攪拌し有機層を分液した。水量は四塩化チタンに対して 270 ml / mol であり、分液状態は良好であった。有機層は更に 2 規定塩酸 18 ml で洗浄した。有機層を減圧留去により濃縮乾燥させて 2 - (2 - ブロモメチルフェニル) - 3 - ヒドロキシアクリル酸メチルのモノクロルベンゼン溶液を得た。(収率 94%)

#### 実施例 20

窒素雰囲気下、78 ml のクロルベンゼンを -5℃ に冷却した。四塩化チタン 22.2 g を加え、ギ酸メチル 7.03 g を滴下した。次いで 41.4% の 2 - (2 - イソプロポキシ - 6 - トリフロロメチルピリミジン - 4 - イルオキシメチル) フェニル酢酸メチルのクロルベンゼン溶液 72.4 g を加えた。-5℃ で 30 分攪拌後にトリエチルアミン 23.7 g を滴下した。30 分間熟成した後に酢酸 14.1 g を滴下した。室温で 30 分間攪拌を続け、水 31 ml をゆっくりと加えた。更に 30 分間室温で攪拌した後に反応液を 250 ml のメスシリンダーに移した。水層と有機層が分離するまでの時間を計測したところ 20 分であった。有機層は更に 2 規定塩酸 18 ml で洗浄した。有機層を減圧留去により濃縮乾燥させて 2 - (2 - イソプロポキシ - 6 - トリフロロメチルピリミジン - 4 - イルオキシメチル) - 3 - ヒドロキシアクリル酸メチルのモノクロルベンゼン溶液を得た。(収率 96%)

## 参考例 4

15. 7重量%の 2-(2-メチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液 131.12 g に水 40 ml を室温で加えた後、よく攪拌しながら加熱した。内温が 50℃ になったら、ラジカル開始剤 2, 2'-アゾビス(4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル) を 0.31 g 添加してから、55℃ 迄昇温後、臭素 19.98 g と 2, 2'-アゾビス(4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル) 0.62 g をクロロベンゼン 40 ml に溶解させた溶液を内温を 55~58℃ に保ちながら、適度に連続して滴下した。この滴下には 75 分要した。この温度のまま 30 分間攪拌・熟成をした後、25℃ まで冷却して分液した。分液した有機層を 5 重量%の重曹水 40 ml と水 40 ml で洗浄、分液後、硫酸マグネシウムで脱水した。この硫酸マグネシウムを濾別し、不溶物を 20 ml のクロロベンゼンでよく洗って、191.57 g の 2-(2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液を得た。この溶液を高速液体クロマトグラフィーにて定量分析した結果、2-(2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルは 11.80 重量%含有していた。(収率 79.3%)

## 参考例 5

15. 7重量%の 2-(2-メチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液 131.11 g に水 40 ml を室温で加えた後、よく攪拌しながら加熱した。内温が 50℃ になったら、ラジカル開始剤 2, 2'-アゾビス(4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル) を 0.31 g 添加してから、55℃ 迄昇温後、臭素 19.98 g と 2, 2'-アゾビス(4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル) 0.62 g をクロロベンゼン 30 ml に溶解させた溶液と 25% 水酸化ナトリウム水溶液を内温を 55~56℃ にかつ pH 2~3 に保ちながら、同時滴下した。この滴下には 66 分要した。55℃ で 30 分間攪拌・熟成をした後、冷却して分液した。分液した有機層を 5 重量%の重曹水 40 ml と水 40 ml で洗浄・分液後、硫酸マグネシウムで脱水した。この硫酸マグネシウムを濾別し、192.87 g の 2-(2-ブロモメチルフェニル)-3-メ

トキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液を得た。この溶液を高速液体クロマトグラフィーにて定量分析した結果、2-(2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルは10.63重量%含有していた。(収率 71.9%)

#### 参考例 6

15.7重量%の2-(2-メチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液 131.11gに水10mlを室温で加えた後、よく攪拌しながら加熱した。内温が50℃になったら、ラジカル開始剤2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチルバレロニトリル)を0.31g添加してから、55℃迄昇温後、臭素19.98gと2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチルバレロニトリル)0.62gをクロロベンゼン30mlに溶解させた溶液と8.33%水酸化ナトリウム水溶液を内温を55~59℃にかつpH5~8に保ちながら、同時滴下した。この滴下には65分要した。55~57℃で30分間攪拌・熟成をした後、冷却して分液した。分液した有機層を5重量%重曹水40mlと水40mlで洗浄、分液後、硫酸マグネシウムで脱水した。この硫酸マグネシウムを濾別し、191.83gの2-(2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液を得た。この溶液を高速液体クロマトグラフィーにて定量分析した結果、2-(2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルは9.06重量%含有していた。(収率 60.1%)

#### 参考例 7

15.7重量%の2-(2-メチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液 131.35gに水40mlを室温で加えた後、ラジカル開始剤2,2'-アゾビス(4-メトキシ-2,4-ジメチルバレロニトリル)を0.93g添加し、よく攪拌しながら加熱した。内温が55℃になったら、臭素19.98gをクロロベンゼン40mlに混合させた溶液を内温を55~57℃に保ちながら、適度に連続して滴下した。この滴下には60分要した。この温度のまま30分間攪拌・熟成をした後、25℃まで冷却して分液した。分液した有機層を5重量%重曹水40mlと水40mlで洗浄、分液後、硫酸マグネシウ

ムで脱水した。この硫酸マグネシウムを濾別し、20 ml のクロロベンゼンで洗浄し、201.03 g の 2- (2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液を得た。この溶液を高速液体クロマトグラフィーにて定量分析した結果、2- (2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルは9.76重量%含有していた。(収率 68.8%)

#### 参考例 8

18.06重量%の 2- (2-メチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液 262.0 g に水 80 ml を室温に加え、続いて AIBN 0.33 g 加えた後、よく攪拌しながら加熱した。内温が 85℃ になったら、臭素 40.0 g をクロロベンゼン 100 ml に混合させた溶液を 9 分間で滴下した。この時、内温は 98.5℃ 迄上昇し還流し始めた。還流下、30 分間攪拌・熟成をした後、30℃ まで冷却して分液した。分液した有機層を水 40 ml で洗浄、分液後、硫酸マグネシウムで脱水した。この硫酸マグネシウムを濾別し、417.10 g の 2- (2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液を得た。この溶液を高速液体クロマトグラフィーにて定量分析した結果、2- (2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルは 8.89 重量%含有していることがわかった。(収率 65.0%)

#### 参考例 9

15.7重量%の 2- (2-メチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液 131.35 g をよく攪拌しながら加熱し、内温が 50℃ でラジカル開始剤 2, 2'-アゾビス (4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル) 0.31 g を添加した後、内温が 55℃ になったら、臭素 19.98 g と 2, 2'-アゾビス (4-メトキシ-2, 4-ジメチルバレロニトリル) 0.62 g をクロロベンゼン 40 ml に混合させた溶液を内温 55~56℃ に保ちながら、適度に連続して滴下した。この滴下には 65 分要した。この温度のまま 30 分間攪拌・熟成をした後、25℃ まで冷却し水 40 ml を加えて分液した。分液した有機層を 5 重量%の重曹水 40 ml と水 40 ml で洗浄、分液後、硫酸マグ

ネシウムで脱水した。この硫酸マグネシウムを濾別し20 ml のクロロベンゼンで洗い、203.36 g の 2-(2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液を得た。この溶液を高速液体クロマトグラフィーにて定量分析した結果、2-(2-ブロモメチルフェニル)-3-メトキシアクリル酸メチルは0.48重量%含有していた。(収率 3.4%)

参考例10 (3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]アクリル酸メチルの製造)

2-クロロメチルフェニル-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液65.58 g (16.68重量%) から溶媒を減圧留去して得られた残留物と、11.11 g の2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジンとを25 ml のDMFを加えて溶解して得られた溶液を、微粉の炭酸カリウム5.53 g、ヨウ化カリウム0.25 g 及びDMF 50 ml を混合し、90℃に加熱した溶液中へ2時間かけて滴下した。滴下終了後90℃で4時間さらに攪拌し、室温まで冷却後、不溶物を濾別した。溶媒を減圧留去し、メタノール69.5 ml 及び水13.8 ml からなる混合溶媒で晶析させた。得られた結晶をメタノール20.1 ml と水4.1 ml からなる混合溶媒で洗浄し、濾取した。50℃で12時間乾燥させて表記化合物13.2 g を得た。

収率62.1% (2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジンを基準にして) 融点109~110℃

参考例11 (3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]アクリル酸メチルの製造)

2-クロロメチルフェニル-3-メトキシアクリル酸メチルのクロロベンゼン溶液65.58 g (16.68重量%) から溶媒を減圧留去して得られた残留物を25 ml のDMFに溶解した。一方、11.11 g の2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジンを25 ml のDMFに溶解し

た。これら2つの溶液を、微粉の炭酸カリウム5.53gと臭化カリウム0.18gとDMF 25mlを混合し、110℃に加熱した溶液へ、2時間かけて同時に滴下した。110℃で4時間攪拌し、室温まで冷却後、不溶物を濾別した。その後、実施例1と同様の操作を行い、表記化合物12.9gを得た。

収率60.5%

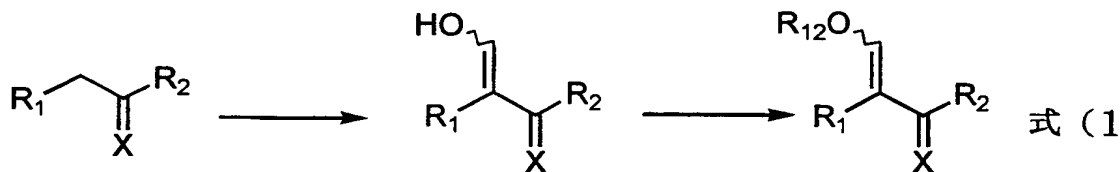
参考例12 (3-メトキシ-2-[2-(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イルオキシメチル)フェニル]アクリル酸メチルの製造)

トルエンを26.6重量%含む2-クロロメチルフェニル-3-メトシアクリル酸メチル14.97g、11.11gの2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジン、及び微粉の炭酸カリウム5.53gを113mlのDMFと混合し、120℃で7.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物を濾別した。その後参考例11と同様の操作を行い、表記化合物10.4gを得たが、本結晶には褐色の着色が認められた。

収率49.0%

産業上の利用可能性：

本願発明の製造方法を要約すると以下のようになる。



一般式(I)

一般式(II)

一般式(IV)

一般式(IV)で表される化合物の製造工程として一般式(I)で表される化合物をホルミル化する工程(工程1)、及び一般式(II)で表される化合物におけるOHをOR'に導く工程(工程2)を含む。

工程1は、ルイス酸、塩基の存在下、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを



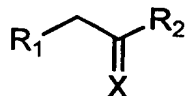
反応させる工程からなる。

工程 2 は①酸性条件下、 $R'' OH$ 、又は  $R'' OH$  及び  $CH(OR'')$  と反応させる工程、又は② 2 層系で相間移動触媒を用い、塩基、及びその濃度を規定することで立体選択的に合成する工程、からなる。

これらの製造方法は、①塩基性条件下で不安定な化合物にも適用でき、しかも収率よく製造することができる点、②目的とする立体異性体を、選択的に製造することができる点、③一般式 (I I) で表される化合物を単離することなく一般式 (I V) で表される化合物を収率よく製造することができる点、で従来法に比較して優れている。特にこれらの方法は、農薬、医薬、又はその中間体として有用な各種アクリル酸誘導体の製造に適用でき、産業上の利用価値は高いといえる。

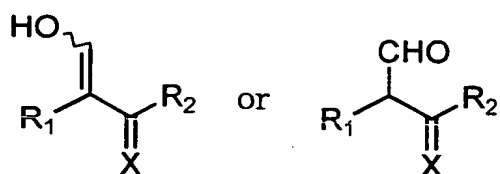
## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



一般式 (I)

(式中、 $\text{R}_1$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、脂環式骨格を有する基、 $\text{R}_3 \text{S}(\text{O})_q$ 基、 $\text{R}_4 \text{R}_5 \text{N}$ 基、 $\text{R}_6 \text{C}(=\text{O})$ 基、ニトリル基、ニトロ基、 $\text{R}_7 \text{C}(=\text{NR}_8)$ 基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_7$ は、それぞれ独立に、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、脂環式骨格を有する基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ は、それぞれ独立に、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $\text{R}_8$ は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、ニトリル基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、又は置換基を有していてもよいアラルキル基を表わし、 $q$ は、0、1、2のいずれかの整数を表わし、 $\text{X}$ は、酸素原子、 $\text{NR}_9 \text{R}_{10}$ を表わし、 $\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ は、それぞれ独立して、水素原子、低級アルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を表わし、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ は一緒になって結合して環を形成してもよい基を表す。)で表わされるメチレン化合物をルイス酸、及び塩基存在下で酸エステル又はオルトエステルを反応させることを特徴とする、一般式 (II)

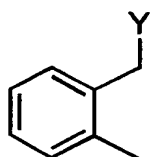


一般式 (I I)

(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{X}$ は前記と同じ基を表す。) で表される化合物の製造方法。

2. 塩基が3級アミンであることを特徴とする請求項1記載の製造方法。

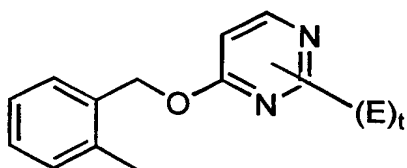
3. 一般式 (I) で表される化合物中、 $\text{R}_1$ が下式



(式中、 $\text{Y}$ は、求核試薬と反応させたとき脱離する基、置換基を有していてもよいフェノキシ基、又は置換基を有していてもよいヘテロアリアルオキシ基を表わす。) で表わされる基、及び $\text{R}_2$ が $\text{OR}_{11}$  ( $\text{R}_{11}$ は低級アルキル基を表す) で表される基であることを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

4. 一般式 (I) で表わされる化合物が2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル酢酸メチルであることを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

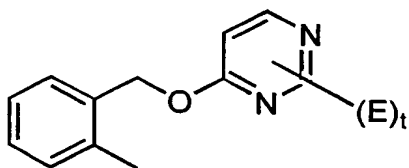
5. 一般式 (I) で表される化合物中、 $\text{R}_1$ が下式



(式中、 $\text{E}$ は、 $\text{C}1-6$ のアルキル基、 $\text{C}1-\text{C}6$ のハロアルキル基、 $\text{C}1-8$ のアルコキシ基、 $\text{C}1-6$ のハロアルコキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、 $\text{R}_{26}\text{S}(\text{O})_p$ 基 ( $\text{R}_{26}$ は、アルキル基、又はアリアル基を表し、 $p$ は0、1、又は2を表す。)、置換基を有していてもよいアリアル基、置換基を有し

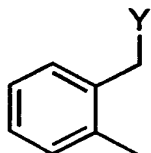
ていてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいヘテロアリールオキシ基、脂環式骨格を有する基、ニトリル基、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、ホルミル基又はカルボキシル基を表し、 $t$ は、0、1、2、又は3を表し、 $t$ が2以上の場合、 $E$ はそれぞれ独立して同一又は相異なる基を表す。)で表される基であることを特徴とする一般式(I)で表される化合物。

6. 一般式(I I)で表される化合物中、 $R_1$ が下式

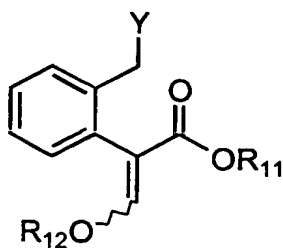


(式中、 $E$ 、及び $t$ は前記と同じ基を表す。)で表される基であることを特徴とする一般式(I I)で表される化合物。

7. 一般式(I)で表される化合物中、 $R_1$ が下式



(式中、 $Y$ は、前記と同じ基を表す。)で表わされる基、 $R_2$ が $OR_{11}$  ( $R_{11}$ は前記と同じ基を表す。)で表される基、及び $X$ が酸素原子である化合物ををルイス酸及び塩基存在下、ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを用いることによりホルミル化した後、アルコキシメチレンに変換することを経ることを特徴とする一般式(I I I)



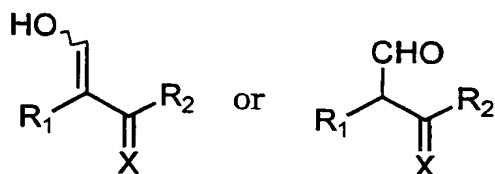
一般式 (I I I)

(式中、Y及びR<sub>11</sub>は前記と同じ基を表わし、R<sub>12</sub>は低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、アリル基、プロパルギル基、又はアラルキル基を表わす。) で表わされるアクリル酸誘導体の製造方法。

8. 塩基が、3級アミンであることを特徴とする請求項7に記載のアクリル酸誘導体の製造方法。

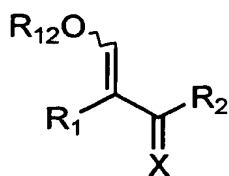
9. 一般式 (I) で表わされる化合物が、2-[(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル]フェニル酢酸メチルであり、一般式 (I I I) で表わされる化合物が、3-メトキシ-2-[2-{(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル}フェニル]アクリル酸メチルであることを特徴とする請求項7に記載のアクリル酸誘導体の製造法。

#### 10. 一般式 (I I)



一般式 (I I)

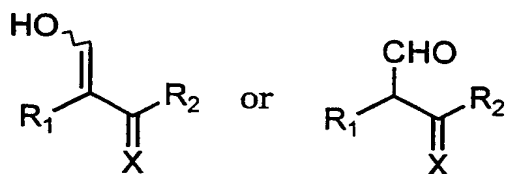
(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及びXは前記と同じ基を表わす。) で表わされるホルミル体を酸触媒下、アルコールR<sub>12</sub>OH (式中、R<sub>12</sub>は、前記と同じ基を表す。) と反応させることを特徴とする一般式 (I V)



一般式 (I V)

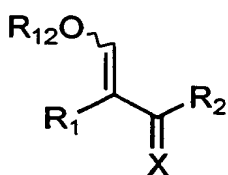
(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び $R_{12}$ は前記と同じ基を表わす。) で表わされる化合物の製造方法。

11. 一般式 (I I)



一般式 (I I)

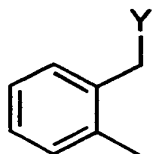
(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び $X$ は前記と同じ基を表わす。) で表わされるホルミル体を酸触媒下、アルコール $R_{12}OH$  (式中、 $R_{12}$ は、前記と同じ基を表わす。) 及びオルトエステル $R_{13}C(OR_{12})_3$  (式中、 $R_{12}$ は前記と同じ基を表わし、 $R_{13}$ は、水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、ハロアルキル基、又はアラルキル基を表わす。) と反応させことを特徴とする一般式 (I V)



一般式 (I V)

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_{12}$ 、及び $X$ は前記と同じ基を表わす。) で表わされる化合物の製造方法。

12. 一般式 (I I) で表される化合物中、 $R_1$ が下式

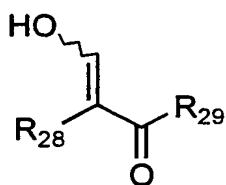


(式中、 $Y$ は、前記と同じ基を表す。) で表わされる基、及び $R_2$ が $OR_{11}$  ( $R_1$

<sub>1</sub>は前記と同じ基を表す。)で表される基であることを特徴とする請求項10又は11に記載の製造方法。

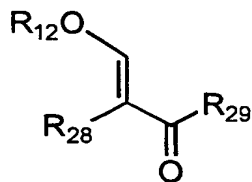
13. 一般式(I I)で表わされる化合物が、3-ヒドロキシ-2-[(2-{(2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル)オキシメチル}フェニル)アクリル酸メチルであることを特徴とする請求項10又は11に記載の製造方法。

#### 14. 一般式(V)



#### 一般式(V)

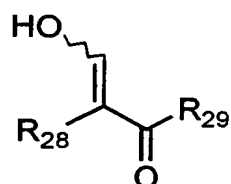
(式中、 $R_{28}$ は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表し、 $R_{29}$ は、炭素数1~6のアルキル基、炭素数3~8のシクロアルキル基、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基、アミノ基、 $NHr_1$  ( $r_1$ は、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。)で表される基、 $Nr_2r_3$  ( $r_2$ 及び $r_3$ はそれぞれ独立して、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基又は置換基を有していてもよいフェニル基を表す。)で表される基、置換基を有していてもよい脂環式骨格を有する炭化水素基、置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表す。)で表される化合物をO-アルキル化する工程を有する、一般式(V I-1)



#### 一般式(V I-1)

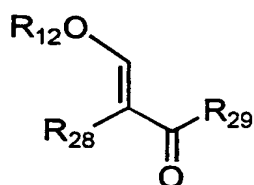
(式中、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 、及び $R_{12}$ は前記と同じ基を表す。)で表される化合物の製造方法であって、前記一般式(V)で表される化合物をO-アルキル化する工程は、有機溶媒及び水からなる二層系混合溶媒中で、相間移動触媒及びリチウムをのぞくアルカリ金属の水酸化物、リチウムをのぞくアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩の存在下に、水溶液中における塩基濃度を10重量%以下に保持しながら、前記一般式(V)で表される化合物にアルキル化剤を作用させる工程を有する前記一般式(VI-1)で表される化合物の製造方法。

#### 15. 一般式(V)



一般式(V)

(式中、 $R_{28}$ 及び $R_{29}$ は前記と同じ基を表す。)で表される化合物をO-アルキル化する工程を有する一般式(VI-1)



一般式(VI-1)

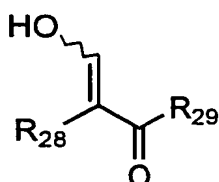
(式中、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$ 及び $R_{12}$ は前記と同じ意味を表す。)で表される化合物の製造方法であって、前記一般式(V)で表される化合物をO-アルキル化する工程は、アルキル化剤と相間移動触媒を含む有機溶媒及び水からなる2層系混合溶媒中に、リチウムをのぞくアルカリ金属の水酸化物、リチウムをのぞくアルカリ金属の炭酸塩、アルカリ土類金属の水酸化物又はアルカリ土類金属の炭酸塩の水溶液と、前記一般式(V)で表される化合物の有機溶媒溶液とを同時に滴下する工程を有する、前記一般式(VI-1)で表される化合物の製造方法。



16. 前記一般式(V)で表される化合物をO-アルキル化する工程は、水層中における塩基濃度を10重量%以下に保持しながら、前記一般式(V)で表される化合物をO-アルキル化する工程であることを特徴とする請求項15に記載の前記一般式(VI-1)で表される化合物の製造方法。

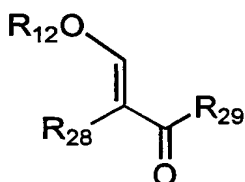
17. 前記一般式(V)で表される化合物をO-アルキル化する工程は、水層中における塩基濃度を6重量%以下に保持しながら、前記一般式(V)で表される化合物をO-アルキル化する工程である、請求項14又は15に記載の前記一般式(VI-1)で表される化合物の製造方法。

18. 一般式(V)



一般式(V)

(式中、 $\text{R}_{28}$ 及び $\text{R}_{29}$ は前記と同じ基を表す。)で表される化合物をO-アルキル化する工程を有する、一般式(VI-1)



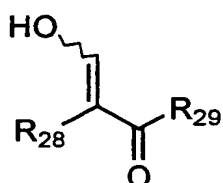
一般式(VI-1)

(式中、 $\text{R}_{28}$ 、 $\text{R}_{29}$ 及び $\text{R}_{12}$ は前記と同じ基を表す。)で表される化合物の製造方法であって、前記一般式(V)で表される化合物をO-アルキル化する工程は、アルキル化剤と相間移動触媒を含有する有機溶媒及び水からなる二層系混合溶媒中に、前記一般式(V)で表される化合物のリチウムをのぞくアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩の水溶液を滴下する工程を有することを特徴とする前記一般式(VI-1)で表される化合物の製造方法。

19. 前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、水層中の、前記一般式 (V) で表される化合物のリチウムをのぞくアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩濃度を 10 重量%以下に保持しながら、前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程であることを特徴とする請求項 18 に記載の前記一般式 (VI-1) で表される化合物の製造方法。

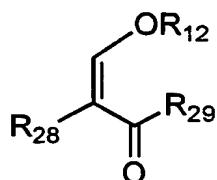
20. 前記アルカリ金属水酸化物として、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムを用いることを特徴とする請求項 14 又は 15 のいずれかに記載の前記一般式 (VI-1) で表される化合物の製造方法。

21. 一般式 (V)



一般式 (V)

(式中、 $R_{28}$  及び  $R_{29}$  は前記と同じ基を表す。) で表される化合物を O-アルキル化する工程を有する、一般式 (VI-2)



一般式 (VI-2)

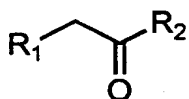
(式中、 $R_{28}$ 、 $R_{29}$  及び  $R_{12}$  は前記と同じ基を表す。) で表される化合物の製造方法であって、前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、有機溶媒及び水からなる二層系混合溶媒中で、相間移動触媒及び水酸化リチウム又は炭酸リチウムの存在下に、前記一般式 (V) で表される化合物にアルキル化剤を作用させる工程を有することを特徴とする前記一般式 (VI-2) で表される化合物の製造方法。

22. 前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程は、水層中の水酸化リチウム又は炭酸リチウムの濃度を 5 重量%以上に保持しながら、前記一般式 (V) で表される化合物を O-アルキル化する工程であることを特徴とする請求項 21 に記載の前記一般式 (V I - 2) で表される化合物の製造方法。

23. 前記相関移動触媒として、4 級アンモニウム塩を用いることを特徴とする請求項 14、15、18 又は 21 に記載の前記一般式 (V I - 1) で表される化合物の製造方法。

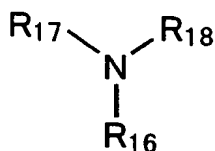
24. 前記相関移動触媒として、4 級アンモニウムヒドロキサイドを用いることを特徴とする請求項 14、15、17 又は 21 に記載の前記一般式 (V I - 1) で表される化合物の製造方法。

25. 一般式 (V I I)



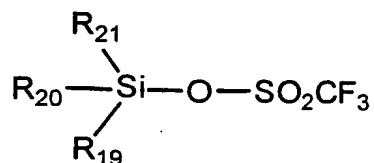
一般式 (V I I)

(式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前記と同じ基を表す。) で表される化合物に一般式 (V I I I)



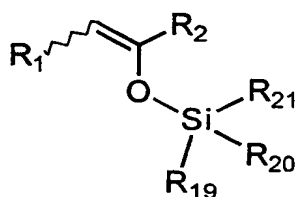
一般式 (V I I I)

(式中、 $\text{R}_{16}$ 、 $\text{R}_{17}$ 、 $\text{R}_{18}$  は、同一または異なっていてもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表す。) で表される 3 級アミン化合物、及び一般式 (I X)



一般式 (I X)

(式中、 $\text{R}_{19}$ 、 $\text{R}_{20}$ 、及び $\text{R}_{21}$ は、同一または異なってもよく、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基を表わす。) で表される有機ケイ素化合物を反応させ、生成するトリフルオロメタンスルホン酸の塩を除去して得られる一般式 (X)

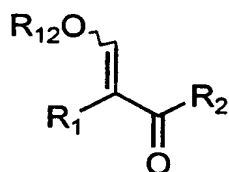


一般式 (X)

(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_{19}$ 、 $\text{R}_{20}$ 、及び $\text{R}_{21}$ は前記と同じ基を表す。) で表されるシリルエノールエーテルにルイス酸存在下、一般式 (X I)  $\text{CH}(\text{OR}_{12})_3$

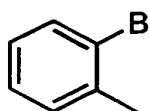
(式中、 $\text{R}_{12}$ は、前記と同じ基を表す。) で表されるオルトギ酸エステル化合物を反応させることを特徴とする一般式 (X I I)

一般式 (X I I)



(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、及び $\text{R}_{12}$ は前記と同じ基を表わす。) で表される化合物の製造方法。

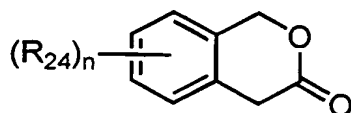
26. 一般式 (V I I) で表される化合物中、 $\text{R}_1$ が、下式



(式中Bは、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロアルキル基、

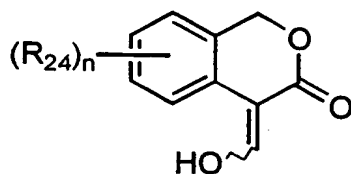
置換基を有してもよいアリールスルホニルオキシアルキル基、または置換されていてもよい低級アルキルスルホニルオキシアルキル基を表わす。) で表される基であり、 $R_2$ が $OR_{23}$  ( $R_{23}$ は低級アルキル基を表す。) で表される基であり、 $B$ と $R_{23}$ は一緒になって結合して環を形成してもよい基であることを特徴とする請求項25に記載の製造方法。

## 27. 一般式 (XIII)



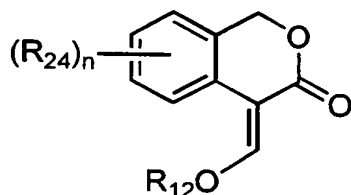
### 一般式 (XIII)

(式中、 $R_{24}$ は、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6ハロアルキル基又はC1-6アルコキシカルボニル基を表す。 $n$ は0又は1~4の整数を表し、 $n$ が2以上のとき、 $R_{24}$ は同一でも相異なってもよい。) で表されるイソクロマノン化合物をホルミル化することにより、一般式 (XIV)



### 一般式 (XIV)

(式中、 $R_{24}$ 及び $n$ は前記と同じ意味を表す。) で表される $\alpha$ -ヒドロキシメチレンカルボニル化合物を得る工程と、前記一般式 (XIV) で表される化合物を単離することなく、相間移動触媒及び塩基の存在下に、有機溶媒と水からなる2層系混合溶媒中で $O$ -アルキル化する工程とを有する、一般式 (XV)



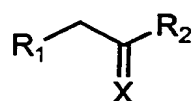
### 一般式 (XV)

(式中、 $R_{24}$ 、 $R_{12}$ 、及び $n$ は前記と同じ基を表す。) で表される $\alpha$ -アルコキ

シメチレンカルボニル化合物の製造方法。

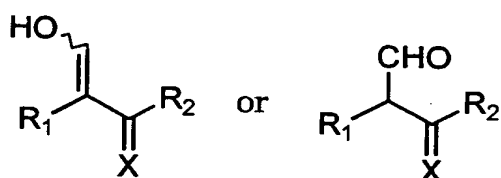
28. 前記一般式 (X I I I) で表されるイソクロマノン化合物をホルミル化する工程は、前記一般式 (X I I I) で表される化合物をギ酸エステルを用いてホルミル化する工程である、請求項 27 に記載の一般式 (X V) で表される化合物の製造方法。

29. 一般式 (I)



一般式 (I)

(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、及び  $\text{X}$  は前記と同じ基を表す。) で表わされるメチレン化合物をルイス酸、及び塩基存在下ギ酸エステル又はオルトギ酸エステルを反応させ一般式 (I I)



一般式 (I I)

(式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{X}$  は前記と同じ基を表す。) で表される化合物を製造する工程の後処理において、反応液に炭素数 1～4 の有機酸を加えた後に水を加え、分液性を向上させたことを特徴とする反応の後処理方法。

30. 炭素数 1～4 の有機酸を用いるルイス酸の 2.5 倍モル以上用いることを特徴とする請求項 29 に記載の後処理方法。

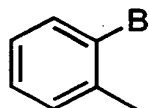
31. 炭素数 1～4 の有機酸が酢酸であることを特徴とする請求項 29 に記載の反応の後処理方法。

32. ルイス酸が四塩化チタンであることを特徴とする請求項 29 に記載の反応

の後処理方法。

33. 塩基がトリエチルアミンであることを特徴とする請求項29に記載の反応の後処理方法。

34. 一般式(I)で表される化合物中、 $R_1$ が、下式



(式中Bは、前記と同じ基を表す。)で表される基であり、 $R_2$ が $OR_{23}$  (式中 $R_{23}$ は前記と同じ基を表す。)で表される基であり、Bと $R_{23}$ は一緒になって結合して環を形成してもよい基であることを特徴とする請求項29に記載の反応の後処理方法。





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07397

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734, C07D239/52, 311/76, C07F7/18, C07B41/06, 41/04, 37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07C45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734, C07D239/52, 311/76, C07F7/18, C07B41/06, 41/04, 37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 95/25729, A1 (ZENECA LIMITED), 28 September, 1995 (28.09.95), especially, Claims, page 5, lines 7 to 30	10, 11
A	& EP, 751941, A1 & BR, 9507168, A & US, 5663370, A & HU, 74712, T & JP, 9-511502, A & KR, 97701711, A & DE, 69504819, A1 & ES, 2122562, T3 & IL, 113002, A	1-3, 27, 28
X	EP, 278595, A2 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC), 17 August, 1988 (17.08.88), especially, page 35, line 44 to page 37, the last line	1, 3
A	& GB, 2201152, A & AU, 8810660, B & JP, 63-216848, A & BR, 8800503, A & HU, 46510, T & CN, 1030749, A & US, 5021581, A & DE, 3875748, A1 & IL, 98741, A & ES, 2052696, T3 & KR, 9613832, A	2, 4-34
PX	WO, 99/44969, A1 (NIPPON SODA CO., LTD.), 10 September, 1999 (10.09.99), especially, examples 1, 2 (Family: none)	5
PA		6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
22 March, 2000 (22.03.00)

Date of mailing of the international search report  
04 April, 2000 (04.04.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07397

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 50-84501, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 July, 1975 (08.07.75) (Family: none)	25, 26
A	EP, 754672, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 22 January, 1997 (22.01.97) & WO, 95/27693, A1 & AU, 9521473, B & JP, 7-526236, A & BR, 9507106, A & KR, 97702235, A & US, 5948819, A	1-34

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/07397

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07C45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734, C07D239/52, 311/76, C07F7/18, C07B41/06, 41/04, 37/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07C45/68, 45/64, 49/248, 49/258, 67/31, 67/343, 69/73, 69/732, 69/734, C07D239/52, 311/76, C07F7/18, C07B41/06, 41/04, 37/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 95/25729, A1 (ZENECA LIMITED), 28. Sept. 1995 (28. 09. 95) 特に、Claims, p. 5, 第7-30行	10, 11
A	& EP, 751941, A1 & BR, 9507168, A & US, 5663370, A & HU, 74712, T & JP, 9-511502, A & KR, 97701711, A & DE, 69504819, A1 & ES, 2122562, T3 & IL, 113002, A	1-3, 27, 28
X	EP, 278595, A2 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC), 17. Aug. 1988 (17. 08. 88) 特に、p. 35, 第44行-p. 37, 末行	1, 3
A	& GB, 2201152, A & AU, 8810660, B & JP, 63-216848, A & BR, 8800503, A & HU, 46510, T & CN, 1030749, A & US, 5021581, A & DE, 3875748, A1 & IL, 98741, A & ES, 2052696, T3 & KR, 9613832, A	2, 4-34
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 22. 03. 00	国際調査報告の発送日 04.04.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 西川 和子 印	4 H 7 4 1 9
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PA	WO, 99/44969, A1 (NIPPON SODA CO., LTD.), 10. 9月. 1999 (10. 09. 99) 特に、実施例 1, 実施例 2 (ファミリーなし)	5 6
A	JP, 50-84501, A (大塚製薬株式会社), 8. 7月. 1975 (08. 07. 75) (ファミリーなし)	25, 26
A	EP, 754672, A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 22. 1月. 1997 (22. 01. 97) & WO, 95/27693, A1 & AU, 9521473, B & JP, 7-526236, A & BR, 950710 6, A & KR, 97702235, A & US, 5948819, A	1-34